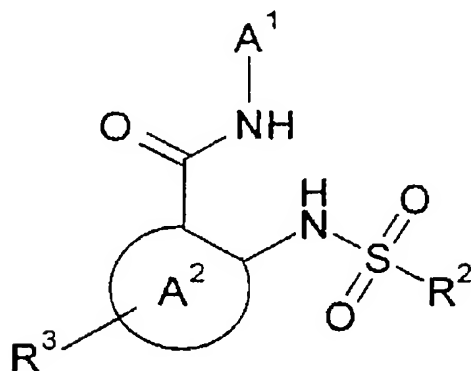


## Sulphonylaminocarboxylic acid N-arylamides as guanylate cyclase activators

- 5 The present invention relates to compounds of the formula I



- 10 in which A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meanings indicated below, which are valuable pharmaceutical active compounds for the therapy and prophylaxis of diseases, for example of cardiovascular disorders such as high blood pressure, angina pectoris, cardiac insufficiency, thromboses or atherosclerosis. The compounds of the formula I have the ability to modulate the endogenous production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and are generally suitable for the therapy and prophylaxis of disease states which are associated with a disturbed cGMP balance. The invention relates to the use of compounds of the formula I for the therapy and prophylaxis of the designated disease states and for the production of pharmaceuticals therefore, novel compounds of the formula I,
- 15  
20 pharmaceutical preparations comprising them and processes for their preparation.

- cGMP is an important intracellular messenger, which elicits a number of pharmacological effects by means of the modulation of cGMP-dependent protein kinases, phosphodiesterases and ion channels. Examples are smooth muscle relaxation, the inhibition of platelet activation and the inhibition of smooth muscle cell proliferation and leukocyte adhesion. cGMP is produced by particulate and soluble guanylate cyclases as a response to a number of extracellular and intracellular stimuli. In the case of the particulate guanylate cyclases, the stimulation essentially takes place by means of peptide signal substances, such as the atrial natriuretic
- 25  
30

peptide or the cerebral natriuretic peptide. The soluble guanylate cyclases (sGC), which are cytosolic, heterodimeric heme proteins, however, are essentially regulated by a family of low molecular weight, enzymatically formed factors. The most important stimulant is nitrogen monoxide (NO) or a closely related species. The importance of other factors such as carbon monoxide or the hydroxyl radical is still largely unclarified. The binding of NO to the heme with formation of a pentacoordinated heme-nitrosyl complex is discussed as an activation mechanism of activation by NO. The release associated therewith of the histidine which is bound to the iron in the basal state converts the enzyme into the activated conformation.

Active soluble guanylate cyclases are each composed of one  $\alpha$ - and one  $\beta$ -subunit. Several subtypes of the subunits have been described, which differ from one another with respect to sequence, tissue-specific distribution and expression in various stages of development. The subtypes  $\alpha_1$  and  $\beta_1$  are mainly expressed in the brain and lung, while  $\beta_2$  is especially found in liver and kidney. The subtype  $\alpha_2$  was detected in human fetal brain. The subunits designated as  $\alpha_3$  and  $\beta_3$  were isolated from human brain and are homologous to  $\alpha_1$  and  $\beta_1$ . More recent studies point to an  $\alpha_{2i}$  subunit, which contains an insert in the catalytic domain. All subunits show great homology in the area of the catalytic domain. The enzymes probably contain one heme per heterodimer, which is bonded via  $\beta_1$ -Cys-78 and/or  $\beta_1$ -His-105 and is part of the regulatory center.

The formation of guanylate cyclase-activating factors can be decreased under pathological conditions or increased degradation thereof can take place as a result of the increased occurrence of free radicals. The decreased activation of the sGC resulting therefrom leads, via the attenuation of the respective cGMP-mediated cell response, for example, to an increase in the blood pressure, to platelet activation or to increased cell proliferation and cell adhesion. As a result, the formation of endothelial dysfunction, atherosclerosis, high blood pressure, stable and unstable angina pectoris, thromboses, myocardial infarct, strokes or erectile dysfunction occurs. The pharmacological stimulation of the sGC offers a possibility for the normalisation of cGMP production and thus allows the treatment or prevention of illnesses of this type.

For the pharmacological stimulation of sGC, until now compounds have almost exclusively been used whose action is based on an intermediate

release of NO, for example organic nitrates. The disadvantage of this method of treatment lies in the development of tolerance and weakening of action and the higher dose which therefore becomes necessary.

- 5 Various sGC stimulators which do not act via a release of NO have been described in a relatively large number of studies by Vesely. The compounds, which are mostly hormones, plant hormones, vitamins or, for example, natural substances such as lizard toxins, however, without exception show only weak effects on cGMP formation in cell lysates
- 10 (D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Stimulation of heme-free guanylate cyclase by protoporphyrin IX was detected by Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35). Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116 (1985) 307) describe a hypotensive action for diphenyliodonium
- 15 hexafluorophosphate and attributed this to a stimulation of sGC. Isoliquiritiginin, which shows a relaxant action on isolated rat aortas, likewise activates sGC according to Yu et al. (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587). Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) and Wu et al. (Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) detected
- 20 an sGC stimulating activity of 1-benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)indazole and demonstrated an antiproliferative and platelet-inhibiting action.

A number of sulphonylaminocarboxylic acid N-arylamides of the formula I are already known. Compounds of this type are used, for example, in the

25 production of photographic materials (see, for example, Chemical Abstracts 119, 105 755; 116, 245 151 and 104, 177 628) and, for this purpose, then in general contain in the N-aryl group as substituents easily oxidizable groups such as, for example, two hydroxyl groups in the para-position to one another. For various compounds of the formula I, a pharmacological

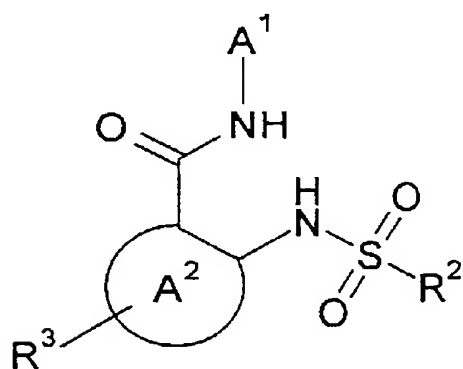
30 action has also already been described. Thus, for example, in DE-A-35 23 705, an anthelmintic action is described for a series of 2-phenylsulphonylaminobenzamides. Antiparasitic, antimicrobial or fungicidal actions of 2-sulphonylaminobenzoic acid N-(hetero)arylamides are also mentioned, for example, in EP-A-420 805 and in Chemical

35 Abstracts 122, 136 749; 120, 560; 119, 116 978; 116, 228 237; 116, 207 806; 115, 158 666 and 106, 152 850. According to EP-A-347 168, certain compounds of the formula I having a phenyl pivalate structure are elastase inhibitors and can be used in the treatment of atherosclerosis or arthritis. In Chemical Abstracts 104, 33 896, a psychotropic action is described for

certain 2-sulphonylaminobenzoic acid N-phenoxyphenylamides. Various 2-trifluoromethylsulphonylamino- and 2-methylsulphonylamino-substituted benzamides are described as angiotensin II receptor antagonists having antihypertensive activity in Hypertension 15 (1998) 823, J. Med. Chem. 33 (1990) 1312, EP-A-253 310, EP-A-324 377, EP-A-449 699, EP-A-530 702 and US-A-4 880 804.

Surprisingly, it has now been found that the compounds of the formula I bring about strong guanylate cyclase activation, on account of which they are suitable for the therapy and prophylaxis of illnesses which are associated with a low cGMP level.

The present invention thus relates to the use of compounds of the formula I,



in which  
A<sup>1</sup> is a radical from the group consisting of phenyl, naphthyl and heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different radicals R<sup>1</sup>;

the ring A<sup>2</sup>, which includes the carbon atoms which carry the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, is a benzene ring, a naphthalene ring, a saturated or partially unsaturated 3-membered to 7-membered carbocycle, a saturated, partially unsaturated or aromatic monocyclic 5-membered to 7-membered heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S, or a saturated, partially unsaturated or aromatic bicyclic 8-membered to 10-membered heterocycle, which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;



$R^1$  is halogen, aryl,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy,  $NR^5R^6$ , CN, CO- $NR^5R^6$ , COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl or (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, which can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ ;

$R^2$  is aryl, heterocyclyl,  $NR^5R^6$  or (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, which can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ ;

$R^3$  is one or more identical or different substituents from the group consisting of hydrogen, halogen,  $CF_3$ , OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl- $R^7$ , -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl- $R^7$ , -S-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylenedioxy, CN,  $NO_2$ ,  $NR^8R^9$ , CO- $NR^5R^6$ , COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl,  $S(O)_n$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl,  $S(O)_n$ -aryl,  $S(O)_n$ - $NR^5R^6$  and (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, which can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ ;

$R^4$  is fluorine, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl- $R^7$ , -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl- $R^7$ , -S-aryl, -P(O)(O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, CN,  $NR^8R^9$ , CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl or oxo;

$R^5$  is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents  $R^4$  and/or by aryl, or is aryl, heterocyclyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-heterocyclyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, SO<sub>2</sub>-aryl or SO<sub>2</sub>-heterocyclyl;

$R^6$ , independently of  $R^5$ , has one of the meanings indicated for  $R^5$ , or  $R^5$  and  $R^6$ , together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a 5-membered to 8-membered saturated or partially unsaturated ring which, in addition to the nitrogen atom carrying the groups  $R^5$  and  $R^6$ , can also contain one or more further ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-hydroxyalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, aryl,  $CF_3$ , OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylenedioxy,  $NR^8R^9$ , CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-

- alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, oxo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then, together with the nitrogen atom carrying them, form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms, can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;
- 10 R<sup>7</sup> is OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then, together with the nitrogen atom carrying them, form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;
- 15 R<sup>8</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>;
- 20 R<sup>9</sup>, independently of R<sup>8</sup>, has one of the meanings of R<sup>8</sup> or is CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;
- 25 aryl is phenyl, naphthyl or heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, phenyl, tolyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, NH-CHO, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-phenyl, S(O)<sub>n</sub>-tolyl, S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl and S(O)<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>;
- 30 heteroaryl is the radical of a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocycle or of a bicyclic 8-membered to 10-membered aromatic heterocycle, each of which contain one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;
- 35

heterocyclyl is the radical of a monocyclic or polycyclic, 5-membered to 11-membered saturated or partially unsaturated heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH and CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl;

n is 0, 1 or 2;

m is 2, 3 or 4;

in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts for the production of a medicament for the activation of soluble guanylate cyclase.

If groups or substituents can occur a number of times in the compounds of the formula I, they can all independently of one another have the indicated meanings and can each be identical or different.

Alkyl radicals can be straight-chain or branched. This also applies if they are contained in other groups, for example in alkoxy groups, alkoxy carbonyl groups or in amino groups, or if they are substituted. Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, the n-isomers of these radicals, isopropyl, isobutyl, isopentyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl, 3,3-dimethylbutyl. The term alkyl here is expressly also understood as meaning unsaturated alkyl radicals, i.e. alkyl radicals which contain one or more double bonds and/or one or more triple bonds, i.e. alkenyl radicals and alkynyl radicals. Examples of such radicals are the vinyl radical, the 2-propenyl radical (allyl radical), the 2-butenyl radical, the 2-methyl-2-propenyl radical, the ethynyl radical, the 2-propynyl radical (propargyl radical) or the 3-butylnyl radical. Furthermore, the term alkyl here is expressly also understood as meaning radicals in which a cyclic system is formed by means of an internal ring closure, the term alkyl thus also includes saturated and partially unsaturated cycloalkyl radicals and cycloalkylalkyl radicals (alkyl substituted by cycloalkyl). Examples of such cycloalkyl radicals are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl,

which all can also be substituted, for example, by one or more identical or different (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl radicals, in particular by methyl. Examples of such substituted cycloalkyl radicals are 4-methylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl or 2,3-dimethylcyclopentyl. Furthermore, the term alkyl, if not stated otherwise, here expressly also includes both unsubstituted alkyl radicals and alkyl radicals which are substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different aryl radicals. The term alkyl here is thus expressly also understood as meaning arylalkyl radicals, for example benzyl radicals, phenylethyl radicals or indanyl radicals.

A saturated or partially unsaturated 3-membered to 7-membered carbocycle representing the ring A<sup>2</sup> can be derived from the monocyclic parent structures cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane or cycloheptane. If the carbocycle is unsaturated, it can contain, for example, a double bond or, in the case of the 5-membered ring, 6-membered ring or 7-membered ring, also two double bonds, which can be isolated or conjugated. Double bonds can be situated in any desired positions with respect to the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>, thus, for example, a double bond can also be situated between the two ring carbon atoms which carry these two groups.

Phenyl radicals, naphthyl radicals and heterocyclic radicals, for example heteroaryl radicals, if not stated otherwise, can be unsubstituted or can carry one or more, for example one, two, three or four, identical or different substituents, which can be situated in any desired positions. If not stated otherwise, the substituents indicated in the definition of the group aryl, for example, can occur in these radicals as substituents. If, in compounds of the formula I, nitro groups are present as substituents, altogether only up to two nitro groups can be present in the molecule. If, for example, phenyl radicals, phenoxy radicals, benzyl radicals or benzyloxy radicals are present in aryl radicals such as, for example, phenyl radicals and/or in heterocyclic radicals as substituents, the benzene ring in these can also in turn be unsubstituted or can be substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different radicals, for example by radicals from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, halogen, hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, trifluoromethyl, cyano, hydroxycarbonyl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy)carbonyl, aminocarbonyl, nitro, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, di-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)amino and ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)carbonylamino.

In monosubstituted phenyl radicals, the substituent can be situated in the 2-position, the 3-position or the 4-position, in disubstituted phenyl radicals the substituents can be situated in the 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl radicals, the substituents can be situated in the 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. Toly (= methylphenyl) is 2-tolyl, 3-tolyl or 4-tolyl. Naphthyl can be 1-naphthyl or 2-naphthyl. In monosubstituted 1-naphthyl radicals, the substituent can be situated in the 2-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position, in monosubstituted 2-naphthyl radicals in the 1-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position. In higher substituted naphthyl radicals, for example 1-naphthyl radicals or 2-naphthyl radicals which carry two or three substituents, the substituents can also be situated in all possible positions.

Heteroaryl radicals, heterocyclyl radicals, heterocycles representing the ring A<sup>2</sup> and rings which are formed from two groups bonded to a nitrogen atom together with this nitrogen atom, are preferably derived from heterocycles which contain one, two, three or four identical or different ring heteroatoms, particularly preferably from heterocycles which contain one or two or three, in particular one or two, identical or different heteroatoms. If not stated otherwise, the heterocycles can be monocyclic or polycyclic, for example monocyclic, bicyclic or tricyclic. They are preferably monocyclic or bicyclic. The rings are preferably 5-membered rings, 6-membered rings or 7-membered rings. Examples of monocyclic and bicyclic heterocyclic systems from which radicals occurring in the compounds of the formula I can be derived are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, 1,3-dioxole, 1,3-oxazole, 1,2-oxazole, 1,3-thiazole, 1,2-thiazole, tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyran, thiopyran, 1,4-dioxin, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,4,5-tetrazine, azepine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, 1,3-oxazepine, 1,3-thiazepine, indole, benzothiophene, benzofuran, benzothiazole, benzimidazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, phthalazine, thienothiophenes, 1,8-naphthyridine and other naphthyridines, pteridine, or phenothiazine, all in each case in saturated form (perhydro form) or in partially unsaturated form (for example dihydroform and tetrahydro form) or in maximally unsaturated form if the

forms concerned are known and stable. The suitable heterocycles thus also include, for example, the saturated heterocycles pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine and thiomorpholine. The degree of saturation of heterocyclic groups is indicated in the individual definitions. Unsaturated  
 5 heterocycles can contain, for example, one, two or three double bonds in the ring system. 5-Membered rings and 6-membered rings in monocyclic and polycyclic heterocycles can in particular also be aromatic.

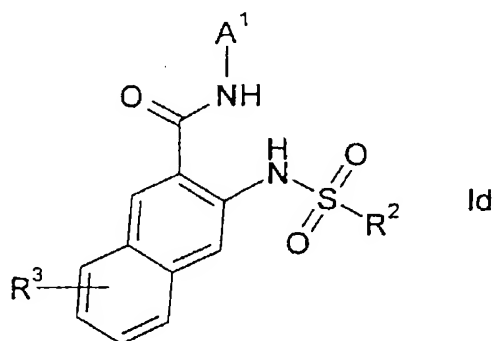
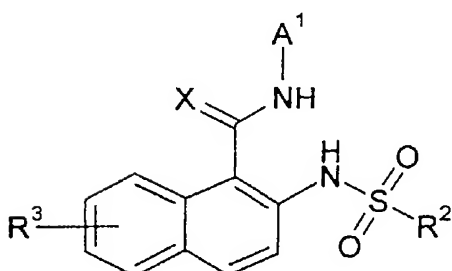
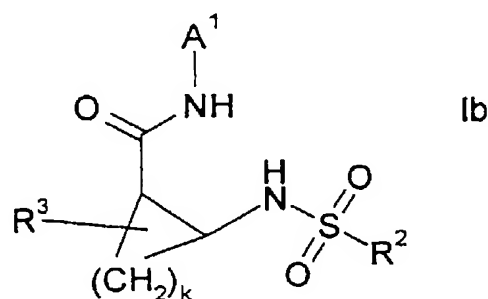
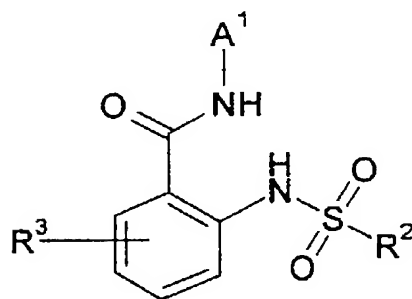
The radicals derived from these heterocycles can be bonded via any  
 10 suitable carbon atom. Nitrogen heterocycles which carry a hydrogen atom (or a substituent) on a ring nitrogen atom, for pyrrole, imidazole, pyrrolidine, morpholine, piperazine etc. can also be bonded via a ring nitrogen atom, in particular if the nitrogen heterocycle concerned is bonded to a carbon atom. A thienyl radical can be present, for example, as a 2-thienyl radical or  
 15 3-thienyl radical, a furan radical as a 2-furyl radical or 3-furyl radical, a pyridyl radical as a 2-pyridyl radical, 3-pyridyl radical or 4-pyridyl radical, a piperidine radical as a 1-piperidyl radical, 2-piperidyl radical, 3-piperidyl radical or 4-piperidyl radical, a thiomorpholine radical as a 2-thiomorpholinyl radical, 3-thiomorpholinyl radical or 4-thiomorpholinyl  
 20 radical (= thiomorpholino radical). A radical bonded via a carbon atom, which is derived from 1,3-thiazole or from imidazole, can be bonded via the 2-position, the 4-position or the 5-position.

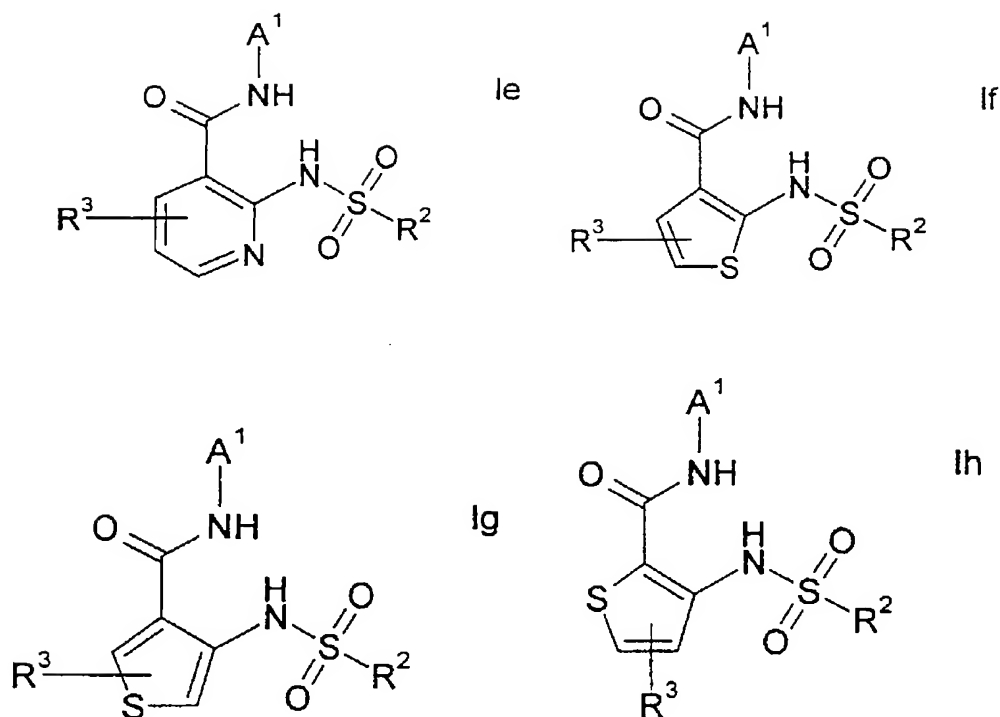
If not stated otherwise, the heterocyclic groups, such as, for example,  
 25 heteroaryl radicals, can be unsubstituted or can carry one or more, for example one, two, three or four, identical or different substituents. The substituents in heterocycles can be situated in any desired positions, for example in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position in a 2-thienyl radical or 2-furyl radical, in the 2-position and/or in the 4-position  
 30 and/or in the 5-position in a 3-thienyl radical or 3-furyl radical, in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position in a 2-pyridyl radical, in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position in a 3-pyridyl radical, in the 2-position and/or in the 3-position and/or in the 5-position and/or in the  
 35 6-position in a 4-pyridyl radical. If not stated otherwise, the substituents which can occur are, for example, the substituents indicated in the definition of the group aryl, in the case of saturated or partially unsaturated heterocycles as further substituents also the oxo group and the thioxo group. Substituents on a heterocycle and substituents on a carbocycle can

also form a ring, thus further rings can be fused to a ring system so that, for example, cyclopenta-fused, cyclohexa-fused or benzo-fused rings can be present. Suitable substituents on a substituted nitrogen atom of a heterocycle are in particular, for example, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl radicals and aryl-substituted alkyl radicals, aryl radicals, acyl radicals such as CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, or sulphonyl radicals such as SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl. Suitable nitrogen heterocycles can also be present as N-oxides or as quaternary salts having an anion derived from a physiologically tolerable acid as a counterion. Pyridyl radicals can be present, for example, as pyridine N-oxides.

Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine or chlorine.

Without restricting the present invention, examples of groups of compounds which can be used according to the invention are shown in the formulae Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig and Ih, in which A<sup>2</sup> in the formula I has specific meanings. In the formulae Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig and Ih, A<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meanings indicated above for the formula I, the number k in the formula Ib is 1, 2, 3, 4 or 5.





- The present invention includes all stereoisomeric forms of the compounds of the formula I. Asymmetric centres contained in the compounds of the formula I can all independently of one another have the S configuration or the R configuration. The invention includes all possible enantiomers and diastereomers, as well as mixtures of two or more stereoisomeric forms, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers, in all ratios.
- Enantiomers are thus included by the invention in enantiomerically pure form, both as dextrorotatory and as levorotatory antipodes, in the form of racemates and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios. In the presence of cis/trans isomerism, the invention relates both to the cis form and the trans form and mixtures of these forms in all ratios. Individual stereoisomers can be prepared, if desired, by resolution of a mixture according to customary methods, for example by chromatography or crystallisation, by use of stereochemically homogeneous starting substances in the synthesis or by stereoselective synthesis. If appropriate, derivatisation can be carried out before separation of stereoisomers. The separation of a stereoisomer mixture can be carried out at the stage of the compounds of the formula I or at the stage of an intermediate in the course of the synthesis. If mobile hydrogen atoms are present, the present invention also includes all tautomeric forms of the compounds of the formula I.



- If the compounds of the formula I contain one or more acidic or basic groups, the invention also relates to the corresponding physiologically or toxicologically tolerable salts, in particular the pharmaceutically utilizable salts. Thus the compounds of the formula I which contain acidic groups can be present in these groups, for example, as alkali metal salts, alkaline earth metal salts or as ammonium salts and can be used according to the invention. Examples of such salts are sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts or salts with ammonia or organic amines such as, for example, ethylamine, ethanolamine, triethanolamine or amino acids. Compounds of the formula I which contain one or more basic, i.e. protonatable, groups can be present in the form of their acid addition salts with physiologically tolerable inorganic or organic acids and can be used according to the invention, for example as salts with hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulphuric acid, nitric acid, methanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid, naphthalenedisulphonic acids, oxalic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, salicylic acid, benzoic acid, formic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, sulfamic acid, phenylpropionic acid, gluconic acid, ascorbic acid, isonicotinic acid, citric acid, adipic acid etc. If the compounds of the formula I simultaneously contain acidic and basic groups in the molecule, in addition to the salt forms outlined the invention also includes internal salts or betaines (zwitterions). Salts can be obtained from the compounds of the formula I by customary processes known to the person skilled in the art, for example by combination with an organic or inorganic acid or base in a solvent or dispersant, or alternatively from other salts by anion exchange or cation exchange.
- The present invention furthermore includes all solvates of compounds of the formula I, for example hydrates or adducts with alcohols, and also derivatives of the compounds of the formula I such as, for example, esters, and prodrugs and active metabolites.
- A<sup>1</sup> is preferably phenyl, naphthyl or bicyclic heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different radicals R<sup>1</sup>. Bicyclic heteroaryl representing A<sup>1</sup> is particularly preferably bicyclic heteroaryl having 10 ring members, which preferably contains one or two nitrogen atoms, in particular a nitrogen atom, as ring heteroatoms. Very particularly

preferably, bicyclic heteroaryl representing  $A^1$  is a radical derived from quinoline.

5  $A^2$ , together with the two atoms carrying the group  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-NH and the group CO-NH, preferably forms an aromatic ring, particularly preferably a benzene ring or a thiophene ring.

10  $A^1$  can be unsubstituted, that is only carry hydrogen atoms, or can be substituted as indicated by one or more, for example one, two, three or four, identical or different radicals  $R^1$ . Preferably, a substituted radical  $A^1$  is substituted by one, two or three, in particular one or two, radicals  $R^1$ . Radicals  $R^1$  are preferably bonded to carbon atoms in  $A^1$  which are not directly adjacent to the carbon atom which carries the group CO-NH. If  $A^1$  is phenyl, radicals  $R^1$  are particularly preferably in the meta-position and/or  
15 in the para-position, relative to the carbon atom which carries the group CO-NH. If a phenyl radical representing  $A^1$  carries a radical  $R^1$ , this in many cases is particularly advantageous in the para-position. If a phenyl radical representing  $A^1$  carries a trifluoromethyl group as a radical  $R^1$ , this is preferably in the meta-position. If a phenyl radical representing  $A^1$  carries  
20 two radicals  $R^1$  representing chlorine, the two chlorine atoms are preferably in positions 3 and 4.

Preferred radicals  $R^1$  are halogen, in particular chlorine, trifluoromethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, carboxymethyl, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 5-membered to 7-membered  
25 heterocyclyl, -O-aryl, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -CO-aryl, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-CO-aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -N(CO-aryl)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-aryl, -N(SO<sub>2</sub>-aryl)<sub>2</sub> and -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where all alkyl radicals can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ . In a group CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> representing  $R^1$ ,  $R^5$  and  $R^6$ , together  
30 with the nitrogen atom to which they are bonded, preferably form a 5-membered to 8-membered saturated or partially unsaturated ring, which in addition to the nitrogen atom carrying the groups  $R^5$  and  $R^6$  can also contain one or more further ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted as indicated above by one or  
35 more identical or different substituents. A group of particularly preferred radicals  $R^1$  is formed by the radicals halogen, in particular chlorine, trifluoromethyl, -O-aryl, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-CO-aryl, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl and -NH-SO<sub>2</sub>-aryl, where all alkyl radicals can be

substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ . A further group of particularly preferred radicals  $R^1$  is formed by the radicals  $CONR^5R^6$ ,  $-CO-(C_1-C_{10})\text{-alkyl}$ ,  $-CO\text{-aryl}$ ,  $-NH\text{-CO}\text{-}(C_1-C_{10})\text{-alkyl}$ ,  $-NH\text{-CO}\text{-aryl}$ ,  $-N(CO\text{-}(C_1-C_{10})\text{-alkyl})_2$ ,  $-N(CO\text{-aryl})_2$ ,  $-NH\text{-SO}_2\text{-}(C_1-C_{10})\text{-alkyl}$ ,  $-NH\text{-SO}_2\text{-aryl}$ ,  $-N(SO_2\text{-aryl})_2$  and  $-N(SO_2\text{-}(C_1-C_{10})\text{-alkyl})_2$ , where all alkyl radicals can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ .

$R^2$  is preferably aryl, particularly preferably phenyl or 5-membered or 6-membered heteroaryl, where the radicals can be unsubstituted or substituted as indicated above. Very particularly preferably,  $R^2$  is phenyl, thienyl or pyrazolyl, which can all in each case be substituted by one or two identical or different radicals from the group consisting of halogen,  $CF_3$  and  $(C_1-C_3)\text{-alkyl}$ .

The rings representing  $A^2$  can be unsubstituted, that is only carry  $R^3$  representing hydrogen, or be substituted as indicated, that is carry one or more radicals  $R^3$  other than hydrogen. The other substituent positions on the ring  $A^2$ , which do not carry any radical  $R^3$  other than hydrogen, carry hydrogen atoms. If the ring  $A^2$  carries one or more radicals  $R^3$  which are other than hydrogen, it preferably carries one or two radicals  $R^3$  of this type, in particular a radical  $R^3$  of this type. Radicals  $R^3$  of this type are preferably in those positions of the ring  $A^2$  which are not directly adjacent to the groups  $CO\text{-NH}$  and  $R^2SO_2\text{-NH}$ . If  $A^2$  is a saturated or partially unsaturated carbocycle,  $R^3$  of this type is preferably  $(C_1-C_4)\text{-alkyl}$ , in particular methyl. If  $A^2$  is an aromatic ring, in particular if  $A^2$  is a benzene ring,  $R^3$  of this type is preferably  $(C_1-C_3)\text{-alkyl}$ , methoxy, halogen or  $CF_3$ , particularly preferably methyl or chlorine. If  $A^2$  is an aromatic ring, in particular a benzene ring, it is very particularly preferred if this carries a chlorine atom as a substituent, that is if a radical  $R^3$  representing chlorine is present and the other substituent positions on the benzene ring carry hydrogen atoms. If  $A^2$  is a benzene ring, radicals  $R^3$  other than hydrogen are preferably in positions 4 and/or 5. If only one radical  $R^3$  of this type is present on a benzene ring representing  $A^2$ , this radical is preferably in position 5 (relative to the group  $CO\text{-NH}$  in the 1-position).

If a group is substituted by one or more radicals  $R^4$ , it is preferably substituted by one, two or three, in particular one or two, identical or

different radicals  $R^4$ .  $R^4$  is preferably hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyloxy, di-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)amino or heteroaryl.

$R^5$  and  $R^6$  are preferably independently of one another hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)-alkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or 5-membered or 6-membered aryl or, together with the nitrogen atom carrying  $R^5$  and  $R^6$ , form a 5-membered to 7-membered heterocycle, which in addition to the nitrogen atom carrying the groups  $R^5$  and  $R^6$ , can also contain a further ring heteroatom from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different radicals as indicated above, in particular by radicals from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, 5-membered aryl and 6-membered aryl. Particularly preferably,  $R^5$  and  $R^6$ , together with the nitrogen atom carrying them, form a 5-membered to 7-membered heterocycle which in addition to the nitrogen atom carrying the groups  $R^5$  and  $R^6$  can also contain a further ring heteroatom from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different radicals as indicated above, in particular by radicals from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, 5-membered aryl and 6-membered aryl. Very particularly preferably, such a ring, which is formed from  $R^5$  and  $R^6$  together with the nitrogen atom carrying them, is derived from morpholine, thiomorpholine, 1,1-dioxo-thiomorpholine, 1-oxothiomorpholine, 3,5-dimethylmorpholine, cis-3,5-dimethylmorpholine, 1-(pyrimidin-2-yl)piperazine, piperidin-4-carboxamide, 1-(2-hydroxyethyl)piperazine, 1-methylpiperazine, 1-ethylpiperazine, from 1-arylpiperazines, from ethyl piperazine-1-carboxylate, piperidine, 2-methylpiperidine, 4-hydroxypiperidine, from 4-oxopiperidine or a ketal thereof such as 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane, from tetrahydropyridine, tetrahydropyrimidine, 1-methylhomopiperazine, thiazolidine, pyrroline, 3-hydroxypyrrolidine, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or 2,3-dihydro-1H-isoindole, where the ring is bonded via the ring nitrogen atom or, in the case of the piperazine derivatives, via the nonsubstituted ring nitrogen atom. Especially preferred, such a ring, which is formed from  $R^5$  and  $R^6$  together with the nitrogen atom carrying them, is derived from morpholine, thiomorpholine, 1,1-dioxothiomorpholine, 1-oxothiomorpholine, 3,5-dimethylmorpholine, cis-3,5-dimethylmorpholine, 1-(pyrimidin-2-yl)piperazine, piperidine-4-carboxamide, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or 2,3-dihydro-1H-isoindole.

$R^8$  is preferably hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, di-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)amino or -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl.

5  $R^9$  is preferably hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl or acetyl.

Aryl is preferably phenyl or heteroaryl, in particular phenyl or 5-membered or 6-membered heteroaryl. Preferred substituents in aryl radicals are halogen, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, cyano, nitro and (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyloxy, particularly  
10 preferred substituents are CF<sub>3</sub>, chlorine, methyl and methoxy.

Heteroaryl preferably represents radicals which are derived from the heteroaromatics thiophene, pyrazole, thiazole, oxazole, pyridine, pyrimidine, pyridazine and tetrazole.  
15

Heterocyclyl preferably represents radicals which are derived from saturated heterocycles, in particular radicals which are derived from pyrrolidine, piperidine, from N-alkylpiperazines, from morpholine, from dialkylmorpholines, from thiomorpholine or tetrahydrofuran.  
20

If a group S(O)<sub>n</sub> is bonded to a nitrogen atom, the number n therein is preferably 1 or 2, particularly preferably 2.

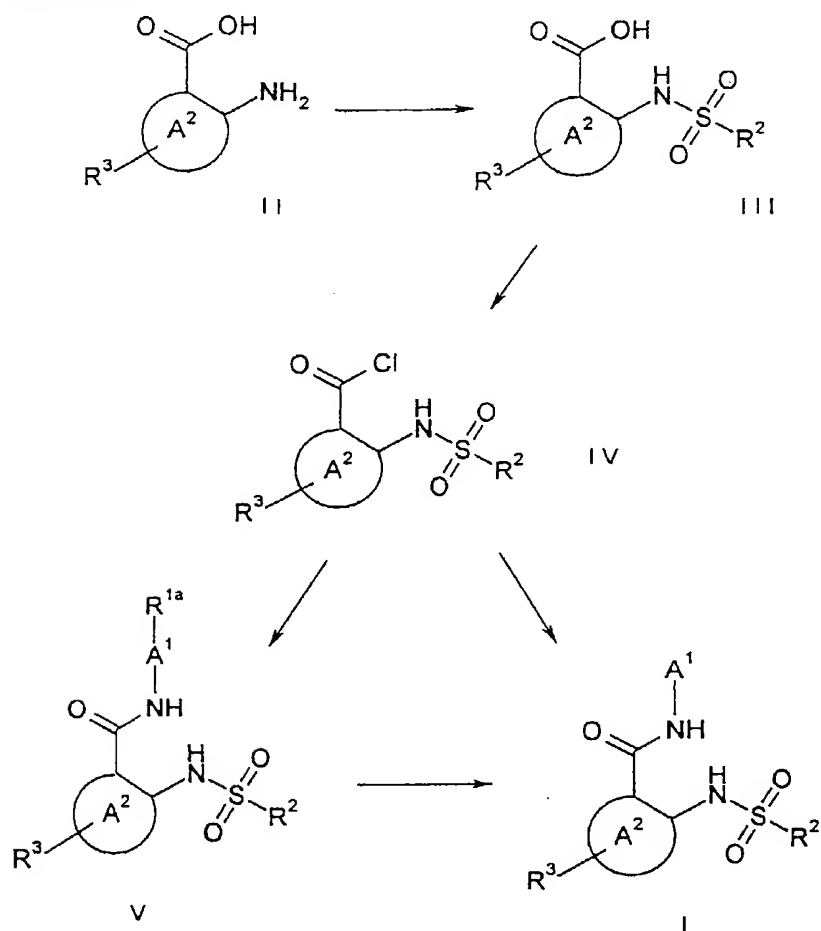
Preferred compounds according to the present invention are compounds of  
25 the formula I in which one or more of the radicals contained therein have preferred meanings, where all combinations of preferred substituent definitions are the subject of the present invention. Also, of all preferred compounds of the formula I, the present invention relates to all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their  
30 physiologically tolerable salts. A group of preferred compounds according to the present invention is formed, for example, from those compounds of the formula I in which A<sup>1</sup> is phenyl which carries a radical R<sup>1</sup> in the 4-position; the ring A<sup>2</sup> which includes the carbon atoms which carry the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> is a benzene ring or a thiophene ring; and  
35 R<sup>1</sup> is a substituent from the group consisting of CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-CO-aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -N(CO-aryl)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-aryl, -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> and -N(SO<sub>2</sub>-aryl)<sub>2</sub>, in which all alkyl radicals can be substituted by

one or more identical or different radicals  $R^4$ ; in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts.

- 5 Compounds of the formula I can be prepared according to or analogously to the processes described in the literature. Reference is expressly made here to the corresponding contents of documents in which compounds of the formula I are already described, for example DE-A-35 23 705 and its equivalents. The corresponding contents of these documents is part of the  
 10 present disclosure. The preparation of compounds of the formula I is moreover explained below.

According to scheme 1, an aminocarboxylic acid of the formula II can first be reacted with a sulphonyl chloride of the formula  $R^2\text{-SO}_2\text{-Cl}$  or a  
 15 sulphonic anhydride in the presence of a base in a solvent such as water, pyridine or an ether.

Scheme 1



- Suitable bases are inorganic bases such as, for example, sodium carbonate or organic bases such as, for example, pyridine or triethylamine. The sulphonylaminocarboxylic acid of the formula III obtained can then be
- 5 activated, for example, by reaction with a chlorinating agent such as, for example, phosphorus pentachloride, phosphorus oxychloride or thionyl chloride in an inert solvent to give an acid chloride of the formula IV and then reacted with an arylamine. The activation of the carboxylic acid group in the compound of the formula III, however, can also be carried out in
- 10 another way, for example by one of the numerous methods familiar to the person skilled in the art, which are used in peptide chemistry for the linkage of amide bonds, for example by conversion into a mixed anhydride or an activated ester or using a carbodiimide such as dicyclohexylcarbodiimide.
- 15 The reaction of the activated sulphonylaminocarboxylic acid with an arylamine is advantageously carried out in an inert solvent such as, for example, pyridine, tetrahydrofuran or toluene ~~with without without~~<sup>1</sup> addition of an inert auxiliary base, for example of a tertiary amine or of pyridine. If the arylamine employed in the reaction with the activated carboxylic acid
- 20 already contains the desired substituent(s)  $R^1$  in the group  $A^1$ , the arylamine thus has the formula  $A^1-NH_2$ , in which the group  $A^1$  as indicated above can contain one or more substituents  $R^1$ ; thus the reaction leads directly to the final product of the formula I. The activated carboxylic acids, however, can also first be reacted with an arylamine of the formula
- 25  $R^{1a}-A^1-NH_2$ , in which  $R^{1a}$  is hydrogen or one or more of the groups  $R^1$  which can be contained as substituents in  $A^1$ , or  $R^{1a}$  is one or more groups which can be converted into groups  $R^1$  according to the above definition. For example,  $R^{1a}$  can be a hydrogen atom which is replaced in an electrophilic reaction by another radical such as, for example, a halogen
- 30 atom or an aldehyde group, or an ester group which is converted into an amide group. The conversion of the reaction product of the formula V first obtained into a compound of the formula I can be carried out by standard processes.
- 35 Compounds of the formula I can also be obtained, for example, by first activating a suitably substituted nitrocarboxylic acid of the formula VI, for

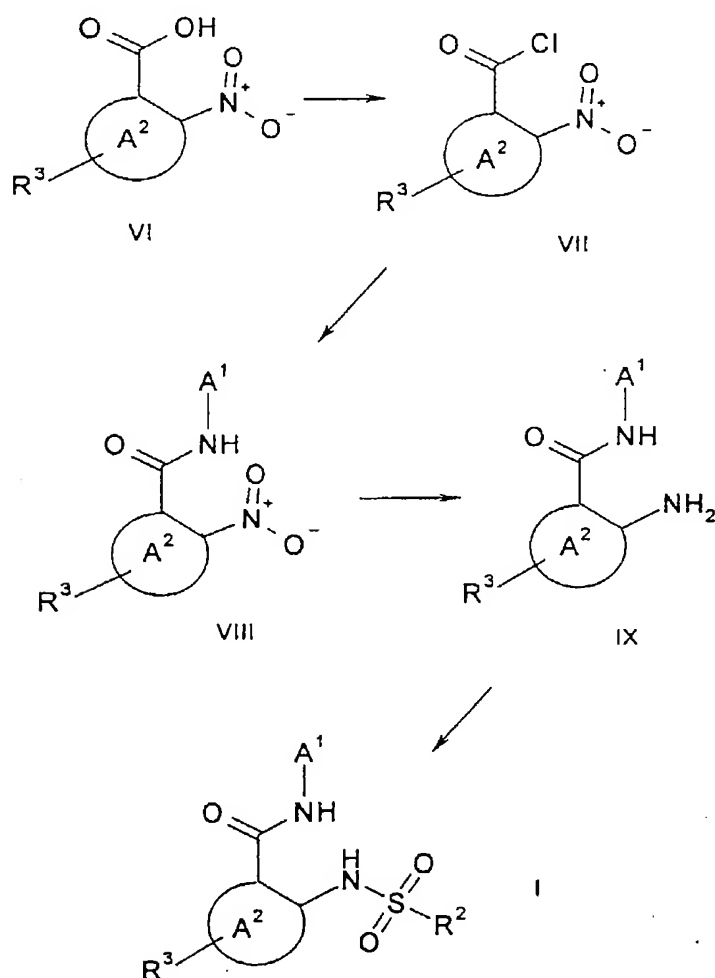
---

<sup>1</sup> Translator's note: this is a literal translation of the relevant section of the source text, although it doesn't read very well in English.

example by conversion into the corresponding acid chloride of the formula VII or in another way, and then reacted, for example, with a substituted arylamine of the formula  $A^1-NH_2$  analogously to the processes described above (see Scheme 2).

5

Scheme 2



Before the nitro group is reduced to the amino group in the nitro intermediate products of the formula VIII obtained, the activating action of the nitro group on the ring  $A^2$  can be utilized and a suitable radical  $R^3$ , for example a halogen atom, can be replaced by another radical  $R^3$  by reaction with a nucleophile, for example an amine. The reduction of the nitro group to the amino group can be carried out, for example, by catalytic hydrogenation in the presence of a noble metal catalyst or preferably in the presence of Raney nickel in a solvent such as ethanol, glacial acetic acid or



ethanolic hydrochloric acid, or by reduction with a base metal such as tin, zinc or iron in the presence of acid. The reduction can also be carried out, for example, with tin(II) chloride or by reaction with sodium dithionite, advantageously, for example, in a mixture of methanol, tetrahydrofuran and water as the solvent. The sulphonylation of the amino group in the reduction product of the formula IX using an activated sulphonic acid derivative analogously to the reactions described above, for example using a sulphonyl chloride in the presence of pyridine, finally affords the compound of the formula I. Instead of an arylamine of the formula  $A^1-NH_2$ , an arylamine of the formula  $R^{1a}-A^1-NH_2$  can also in turn be employed, in which  $R^{1a}$  has the meaning indicated above, and the group or the groups  $R^{1a}$  are then converted into the group or the groups  $R^1$ .

All reactions for the synthesis of the compounds of the formula I are well known per se to the person skilled in the art and can be carried out under standard conditions. Closer details to this end are found, for example, in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Depending on the conditions in the individual case, it can also be advantageous or necessary, in order to avoid side reactions in the synthesis of the compounds of the formula I, to temporarily block certain functional groups by the introduction of protective groups and later to liberate them again or first to employ functional groups in the form of precursors from which the desired functional group is then produced in a later step. Such synthesis strategies and the protective groups or precursors suitable for the individual case are known to the person skilled in the art. The compounds of the formula I obtained can optionally be purified by customary purification methods, for example by recrystallisation or chromatography. Starting compounds for the preparation of the compounds of the formula I are commercially obtainable or can be prepared according to or analogously to literature procedures.

The compounds of the formula I bring about an increase in the cGMP concentration by means of the activation of soluble guanylate cyclase (sGC) and are therefore valuable agents for the therapy and prophylaxis of illnesses which are associated with a low or reduced cGMP level or are caused by such a level or for whose therapy or prophylaxis an increase or normalisation in the cGMP level present is desired. The activation of sGC

by the compounds of the formula I can be investigated, for example, in the activity assay described below.

5 Illnesses and pathological conditions which are associated with a low cGMP level or in which an increase or normalisation in the cGMP level is desired and for whose therapy and prophylaxis compounds of the formula I can be employed are, for example, cardiovascular disorders such as endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, atherosclerosis, high blood pressure, stable and unstable angina pectoris, thromboses, restenoses,  
10 myocardial infarct, strokes, cardiac insufficiency or pulmonary hypertension, or, for example, erectile dysfunction, bronchial asthma, chronic renal insufficiency and diabetes. Compounds of the formula I can moreover be employed in the therapy of liver cirrhosis and for improving restricted learning capacity or memory power. Preferably, the compounds  
15 of the formula I are employed in cardiovascular disorders such as endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, atherosclerosis, high blood pressure, stable and unstable angina pectoris, thromboses, restenoses, myocardial infarct, strokes, cardiac insufficiency or pulmonary hypertension, in erectile dysfunction or for improving restricted learning  
20 capacity or memory power.

The compounds of the formula I and their physiologically tolerable salts can thus be used in animals, preferably in mammals, and in particular in man, as pharmaceuticals on their own, in mixtures with one another or together  
25 with other active compounds. The present invention therefore in particular also relates to the use of compounds of the formula I and their physiologically tolerable salts for the production of a medicament for the therapy or prophylaxis of the abovementioned syndromes, and the use for the production of a medicament for the increasing or normalisation of a  
30 disturbed cGMP balance. The invention likewise relates to the use of the compounds of the formula I and their physiologically tolerable salts for the activation of soluble guanylate cyclase, their use for the therapy or prophylaxis of the abovementioned syndromes and their use for the increasing or normalisation of a disturbed cGMP balance.

35 Pharmaceuticals according to the present invention can be administered orally, for example in the form of pills, tablets, film-coated tablets, coated tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, aqueous, alcoholic or oily solutions, syrups, emulsions or suspensions, or rectally, for example in the

form of suppositories. Administration, however, can also be carried out parenterally, for example subcutaneously, intramuscularly or intravenously in the form of injection solutions or infusion solutions. Further possible administration forms are, for example, percutaneous or topical application, for example in the form of ointments, tinctures, sprays or transdermal therapeutic systems, or administration by inhalation in the form of nasal sprays or aerosol mixtures, or, for example, microcapsules, implants or rods. The preferred administration form depends, for example, on the illness to be treated and its severity.

The medicaments according to the invention can be produced according to known standard processes for the production of pharmaceutical preparations. For this, one or more compounds of the formula I and/or their physiologically tolerable salts are brought, together with one or more solid or liquid pharmaceutical vehicles and/or additives or auxiliaries and, if desired, in combination with other pharmaceutical active compounds having therapeutic or prophylactic action, into a suitable administration form or dose form, which can then be used as a pharmaceutical in human or veterinary medicine. The pharmaceutical preparations contain a therapeutically or prophylactically active dose of the compounds of the formula I and/or their physiologically tolerable salts, which normally makes up 0.5 to 90% by weight of the pharmaceutical preparation.

For the production, for example, of pills, tablets, coated tablets and hard gelatin capsules, it is possible to use lactose, starch, for example corn starch, or starch derivatives, talc, stearic acid or its salts, etc. Vehicles for soft gelatin capsules and suppositories are, for example, fats, waxes, semisolid and liquid polyols, natural or hardened oils etc. Suitable vehicles for the preparation of solutions, for example injection solutions, or of emulsions or syrups are, for example, water, physiological saline solution, alcohols such as ethanol, glycerol, polyols, sucrose, invert sugar, glucose, mannitol, vegetable oils etc. The compounds of the formula I and their physiologically tolerable salts can also be lyophilised and the lyophilisates obtained used, for example, for the production of injection preparations or infusion preparations. Suitable vehicles for microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic acid.

In addition to the active compounds and vehicles, the pharmaceutical preparations can additionally contain customary additives, for example

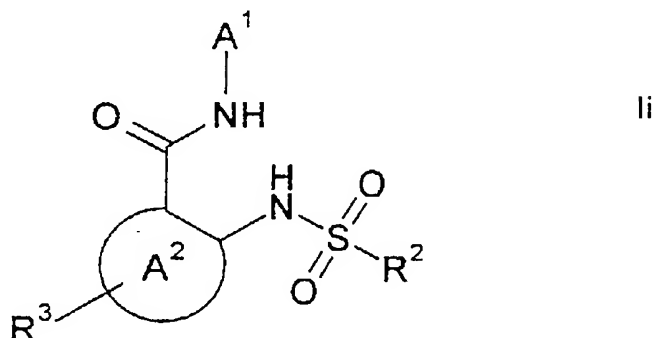
fillers, disintegrants, binders, lubricants, wetting agents, stabilisers, emulsifiers, dispersants, preservatives, sweetening agents, colorants, flavourings or aromatisers, thickening agents, diluents, buffer substances, furthermore solvents or solubilisers or agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure, coating agents or antioxidants.

The dose of the active compound of the formula I to be administered and/or of one of physiologically tolerable salts depends on the individual case and is to be suited to the individual conditions as customary for an optimal action. Thus it depends on the nature and severity of the illness to be treated, on the sex, age, weight and individual responsiveness of the human or animal to be treated, on the potency and duration of action of the compounds employed, on whether the therapy is acute or chronic or prophylaxis is carried out, and on whether further active compounds are administered in addition to compounds of the formula I. In general, a daily dose of approximately 0.01 to 100 mg/kg, preferably 0.1 to 10 mg/kg, in particular 0.3 to 5 mg/kg (in each case mg/kg of body weight) is appropriate in the case of administration to an adult of about 75 kg in weight to achieve the desired action. The daily dose can be administered in a single dose or, in particular in the case of administration of relatively large amounts, divided into a number of, for example two, three or four, individual doses. If appropriate, depending on individual behavior, it may be necessary to deviate upward or downward from the daily dose indicated. Pharmaceutical preparations normally contain 0.2 to 500 mg, preferably 1 to 200 mg, of active compound of the formula I and/or its physiologically tolerable salts.

The compounds of the formula I activate soluble guanylate cyclase, especially by binding in the heme binding pocket of the enzyme. On account of this property, apart from as pharmaceutical active compounds in human medicine and veterinary medicine, they can also be employed as a scientific tool or as an aid for biochemical investigations in which an effect on guanylate cyclase of this type is intended, and also for diagnostic purposes, for example in the in vitro diagnosis of cell or tissue samples. In addition, the compounds of the formula I and their salts, as already mentioned above, can serve as intermediates for the preparation of further pharmaceutical active compounds.

In addition to already known compounds, the formula I with the above general definition of the radicals also includes compounds which have not

yet been described. The present invention also relates to the not yet known compounds of the formula I as such. The present invention thus also relates to compounds of the formula II,



5

in which

$A^1$  is a radical from the group consisting of phenyl, naphthyl and heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different radicals  $R^1$ ;

10

the ring  $A^2$ , which includes the carbon atoms which carry the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, is a benzene ring, a naphthalene ring, a saturated or partially unsaturated 3-membered to 7-membered carbocycle, a saturated, partially unsaturated or aromatic monocyclic 5-membered to 7-membered heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S, or a saturated, partially unsaturated or aromatic bicyclic 8-membered to 10-membered heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

20

$R^1$  is halogen, aryl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl or (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ ;

25

$R^2$  is aryl, heterocyclyl, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

30

$R^3$  is one or more identical or different substituents from the group consisting of halogen, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -S-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-

alkylenedioxy, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-aryl, S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, which can be substituted by one or more identical or different radicals R<sup>4</sup>;

5

R<sup>4</sup> is fluorine, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -S-aryl, -P(O)(O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -P(O)-(OH)<sub>2</sub>, CN, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl or oxo;

10

R<sup>5</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents R<sup>4</sup> and/or by aryl, or is aryl, heterocyclyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-heterocyclyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, SO<sub>2</sub>-aryl or SO<sub>2</sub>-heterocyclyl;

15

R<sup>6</sup>, independently of R<sup>5</sup>, has one of the meanings indicated for R<sup>5</sup>, or R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup>, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a 5-membered to 8-membered saturated or partially unsaturated ring which, in addition to the nitrogen atom carrying the groups R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup>, can also

20

contain one or more further ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-hydroxyalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, aryl, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylenedioxy, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, oxo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl

25

30

groups can be linked by a single bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;

35

R<sup>7</sup> is OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the

nitrogen atom and the carbon atoms, can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group  $\text{NR}^5$  as a ring member;

$\text{R}^8$  is hydrogen or  $(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-alkyl}$ , which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of OH, -O- $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ , -NH- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$  and -N $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl})_2$ , where in the substituent N $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl})_2$  the two alkyl groups can be linked by a single bond and then, together with the nitrogen atom carrying them, form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms, can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group  $\text{NR}^5$  as a ring member;

$\text{R}^9$ , independently of  $\text{R}^8$ , has one of the meanings of  $\text{R}^8$  or is CO- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ ;

aryl is phenyl, naphthyl or heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ , phenyl, tolyl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , OH, -O- $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ , -O- $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{-alkyl-O-(C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{-alkylenedioxy}$ ,  $\text{NH}_2$ , -NH- $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ , -N $((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl})_2$ , NH-CHO, -NH-CO- $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ , CN, CO-NH $_2$ , CO-NH- $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ , CO-N $((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl})_2$ , COOH, CO-O- $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ , heterocyclyl, CHO, CO- $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-(C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-phenyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-tolyl}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$  and  $\text{S(O)}_2\text{-N((C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl)}_2$ ;

heteroaryl is the radical of a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocycle or a bicyclic 8-membered to 10-membered aromatic heterocycle, which in each case contain one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

heterocyclyl is the radical of a monocyclic or polycyclic, 5-membered to 11-membered saturated or partially unsaturated heterocycle, which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ , OH, -O- $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ , -O- $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{-alkyl-O-(C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ , -NH- $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ , -N $((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl})_2$ , CN, CO-NH $_2$ , CO-NH- $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ , CO-N $((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl})_2$ , COOH and CO-O- $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ ;

n is 0, 1 or 2;

m is 2, 3 or 4;

5

in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts,

where compounds of the formula I are excluded

10

a) in which simultaneously  $A^1$  is phenyl,  $A^2$  together with the carbon atoms carrying the groups CO-NH and  $R^2SO_2$ -NH forms a benzene ring and  $R^1$  is radicals from the group consisting of halogen, phenoxy, naphthoxy, 1,3-benzothiazol-2-yloxy, pyrimidin-4-yloxy and pyrimidin-6-yloxy, which can all be unsubstituted or substituted;

15

b) or in which  $A^1$  or  $R^2$  is 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl;

20

c) or in which  $A^1$  is 2-hydroxyphenyl, 2-ethoxycarbonylmethoxyphenyl, 2-carboxyphenyl, 2-carboxyalkylphenyl or 2-carbamoylphenyl;

25

d) or in which simultaneously the ring  $R^3$ - $A^2$ , together with the carbon atoms carrying the groups CO-NH and  $R^2SO_2$ -NH, forms a benzene ring which is substituted in the 5-position by nitro or bromine or chlorine or is substituted in positions 5 and 6 by two chlorine atoms,  $R^2$  is 4-chlorophenyl and  $A^1$  is 3-trifluoromethylphenyl;

30

e) or in which the ring  $R^3$ - $A^2$ , together with the carbon atoms carrying the groups CO-NH and  $R^2SO_2$ -NH, forms an indole ring on which the sulphonylamino group is in the 2-position, a 5-aminopyrazole ring on which the sulphonylamino group is in the 3-position, a 4-hydroxyquinoline ring on which the sulphonylamino group is in the 2-position, a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring on which the sulphonylamino group is in the 2-position, or a cyclohexane ring;

35

f) or in which simultaneously the ring  $R^3$ - $A^2$  together with the carbon atoms carrying the groups CO-NH and  $R^2SO_2$ -NH forms a benzene ring,  $R^2$  is 4-tolyl and  $A^1$  is 4-pyridyl.

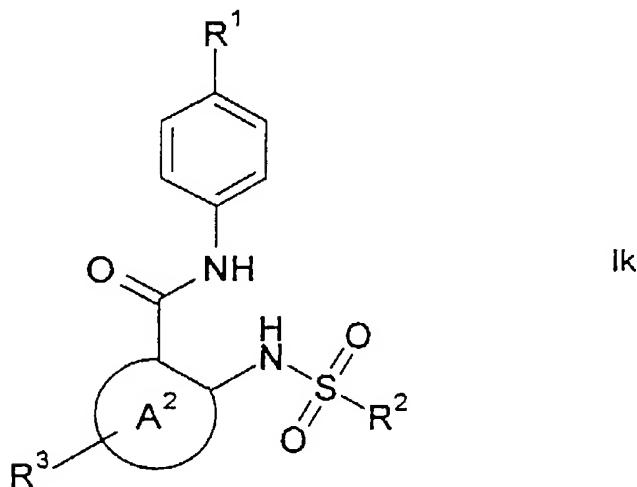


All explanations which were given for the compounds of the formula I with the accompanying definition of the substituents given at the outset apply correspondingly to the compounds of the formula II with the above  
 5 definition of the substituents. This is applicable, for example, to the fact that groups and substituents which occur a number of times are all independent of one another, or to all explanations for alkyl groups, aryl groups, heterocyclic radicals, possible substituents, salts, isomers, tautomers, etc. The present invention also includes all salts of the compounds of the  
 10 formula II, which because of low physiological tolerability are not directly suitable for use in pharmaceuticals, but, for example, are suitable as intermediates for chemical syntheses or for the preparation of physiologically tolerable salts. As in the compounds of the formula I, the ring A<sup>2</sup> in the compounds of the formula II can also have, for example, the  
 15 meanings shown in the formulae Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig and Ih, if these are not excluded in the definition of the substituents in the formula II.

All preferred meanings of the radicals in the formula I also apply correspondingly to the radicals in the formula II. Likewise, preferred  
 20 compounds of the formula II are those compounds in which one or more of the radicals have preferred meanings, where all combinations of preferred substituent definitions are a subject of the present invention. A group of preferred compounds of the formula II is formed, for example, of those compounds in which A<sup>1</sup> is phenyl which carries a radical R<sup>1</sup> in the  
 25 4-position; the ring A<sup>2</sup>, which includes the carbon atoms which carry the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, is a benzene ring or a thiophene ring; and R<sup>1</sup> is a substituent from the group consisting of CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-CO-aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -N(CO-aryl)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-aryl, -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-  
 30 alkyl)<sub>2</sub> and -N(SO<sub>2</sub>-aryl)<sub>2</sub>, in which all alkyl radicals can be substituted by one or more identical or different radicals R<sup>4</sup>; in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts.

35 Furthermore, the present invention also relates to specific compounds of the formula I as such, in which the ring A<sup>2</sup>, which includes the carbon atoms which carry the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R, carries no further substituents, that is compounds of the formula I in which R<sup>3</sup> is hydrogen. In

these compounds,  $A^1$ ,  $A^2$  and  $R^1$  preferably have the meanings which are indicated above for the preferred compounds of the formula Ii. The present invention thus also relates to the compounds of the formula Ik,



in which

the ring  $A^2$ , which includes the carbon atoms which carry the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, is a benzene ring or a thiophene ring;

$R^1$  is a substituent from the group consisting of CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-CO-aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -N(CO-aryl)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-aryl, -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> and -N(SO<sub>2</sub>-aryl)<sub>2</sub>, in which all alkyl radicals can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ ;

$R^2$  is aryl, heterocyclyl or NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

$R^3$  is one or more identical or different substituents from the group consisting of hydrogen, halogen, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -S-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-aryl, S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ ;

$R^4$  is fluorine, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -S-aryl, -P(O)(O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -P(O)-

(OH)<sub>2</sub>, CN, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl or oxo;

5 R<sup>5</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents R<sup>4</sup> and/or by aryl, or is aryl, heterocyclyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-heterocyclyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, SO<sub>2</sub>-aryl or SO<sub>2</sub>-heterocyclyl;

10 R<sup>6</sup>, independently of R<sup>5</sup>, has one of the meanings indicated for R<sup>5</sup>, or R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup>, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a 5-membered to 8-membered saturated or partially unsaturated ring, which in addition to the nitrogen atom carrying the groups R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> can also contain one or more further ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or  
 15 different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-hydroxyalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, aryl, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylenedioxy, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>,  
 20 oxo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which in  
 25 addition to the nitrogen atom and the carbon atoms can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;

30 R<sup>7</sup> is OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;

35 R<sup>8</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single

bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group  $\text{NR}^5$  as a ring member;

5  $\text{R}^9$ , independently of  $\text{R}^8$ , has one of the meanings of  $\text{R}^8$  or is  $\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ ;

10 aryl is phenyl, naphthyl or heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ , phenyl, tolyl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{-alkyl-O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{-alkylenedioxy}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl})_2$ ,  $\text{NH-CHO}$ ,  $-\text{NH-CO}-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl})_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CO-O}-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ , heterocyclyl,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-phenyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-tolyl}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_2\text{-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$  and  $\text{S(O)}_2\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl})_2$ ;

20 heteroaryl is the radical of a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocycle or of a bicyclic 8-membered to 10-membered aromatic heterocycle which in each case contain one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

25 heterocyclyl is the radical of a monocyclic or polycyclic, 5-membered to 11-membered saturated or partially unsaturated heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ ,  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{-alkyl-O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl})_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl})_2$ ,  $\text{COOH}$  and  $\text{CO-O}-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ ;

$n$  is 0, 1 or 2;

35  $m$  is 2, 3 or 4;

in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts.

All explanations which were given for the compounds of the formula I having the associated definition of the substituents given at the outset also apply, if applicable, correspondingly to the compounds of the formula Ik having the above definition of the substituents. This applies, for example, to the fact that groups and substituents which occur a number of times are all independent of one another, or to all explanations for alkyl groups, aryl groups, heterocyclic radicals, possible substituents, salts, isomers, tautomers, etc. The present invention also includes all salts of the compounds of the formula Ik which, because of low physiological tolerability, are not directly suitable for use in pharmaceuticals, but are suitable, for example, as intermediates for chemical syntheses or for the production of physiologically tolerable salts. As in the compounds of the formula I, the ring A<sup>2</sup> in the compounds of the formula Ik can also, for example, have the meanings shown in the formulae Ia, If, Ig and Ih. All preferred meanings of the radicals in the formula I also apply correspondingly to the radicals in the formula Ik. Likewise, preferred compounds of the formula Ik are those compounds in which one or more of the radicals have preferred meanings, where all combinations of preferred substituent definitions are a subject of the present invention.

Furthermore, the above details for the preparation of the compounds of the formula I and for their biological properties and for their use, and for pharmaceutical preparations comprising them naturally also apply to the compounds of the formulae li and Ik. The present invention also relates to processes for the preparation of the compounds of the formulae li and Ik defined above by the synthesis process described above, the compounds of the formulae li and Ik and their physiologically tolerable salts for use as pharmaceuticals and pharmaceutical preparations which contain an efficacious dose of at least one compound of the formulae li or Ik or of a physiologically tolerable salt thereof as active constituent in addition to customary pharmaceutically innocuous vehicles and/or additives.

The following example compounds, which were prepared according to or analogously to processes described in the literature, illustrate the invention without restricting it.

## Examples

- 1) 2-(4-Chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-trifluoromethylphenyl)-  
benzamide  
5 M.p.: 169°C
- 2) 5-Bromo-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-trifluoromethyl-  
phenyl)benzamide  
10 M.p.: 220°C
- 3) 2-(4-Chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-naphthyl)benzamide  
M.p.: 189°C
- 4) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-trifluoromethyl-  
15 phenyl)benzamide  
M.p.: 216°C
- 5) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-phenoxyphenyl)-  
benzamide  
20 M.p.: 205°C
- 6) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(4-chlorophenoxy)-  
phenyl)benzamide  
25 M.p.: 207°C
- 7) 2-(4-Chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-phenoxyphenyl)benzamide  
M.p.: 143°C
- 8) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3,4-dichlorophenyl)-  
30 benzamide  
M.p.: 244°C
- 9) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-bromophenyl)-  
benzamide  
35 M.p.: 210°C
- 10) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-chlorophenyl)-  
benzamide  
M.p.: 228°C

- 11) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-methoxyphenyl)-benzamide  
M.p.: 190°C
- 5 12) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-naphthyl)benzamide  
M.p.: 211°C
- 10 13) 5-Chloro-2-(4-fluorophenylsulphonylamino)-N-(3,5-dichlorophenyl)-benzamide  
M.p.: 250°C
- 15 14) Ethyl 4-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-benzoate  
M.p.: 185°
- 20 15) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(bismethylsulphonylamino)phenyl)benzamide  
M.p.: 235°C
- 25 16) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-isopropylphenyl)-benzamide  
M.p.: 188°C
- 30 17) 5-Chloro-2-(3-chloro-4-methoxyphenylsulphonylamino)-N-(4-fluorophenyl)benzamide  
M.p.: 188°C
- 35 18) Ethyl 2-chloro-5-(5-chloro-2-(3,4-dichlorophenylsulphonylamino)-benzoylamino)benzoate  
M.p.: 202°C
- 19) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-chloro-4-(4-chloro-naphthalene-1-yloxy)phenyl)benzamide
- 20) 2-(4-Chlorophenylsulphonylamino)-5-chloro-N-(4-tert-butylphenyl)-benzamide  
M.p.: 91°C

- 21) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(morpholin-4-yl)-phenyl)benzamide  
M.p.: 228.5°C
- 5 22) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(phenylamino)-phenyl)benzamide  
M.p.: 192.5°C
- 10 23) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(benzyloxy)phenyl)-benzamide  
M.p.: 191°C
- 15 24) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-acetylphenyl)-benzamide  
M.p.: 226°C
- 20 25) 2-Phenylsulphonylamino-5-chloro-N-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl)-benzamide  
M.p.: 218°C
- 25 26) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(5-methylpyrazin-3-yl)-benzamide  
M.p.: 248°C
- 27) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-(2-thienyl)pyrazol-5-yl)benzamide  
M.p.: 117°C
- 30 28) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3,5-bis-trifluoromethylphenyl)benzamide  
M.p.: 182.5°C
- 35 29) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-methoxy-5-trifluoromethylphenyl)benzamide  
M.p.: 164.5°C
- 30) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-trifluoromethylphenyl)benzamide



- M.p.: 182°C
- 31) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-methoxyphenyl)-benzamide  
M.p.: 163.5°C
- 5
- 32) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3,5-dimethoxyphenyl)-benzamide  
M.p.: 74.5°C
- 10
- 33) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)benzamide
- 34) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)phenyl)benzamide
- 15
- 35) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(1H-indol-5-yl)-benzamide
- 36) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(quinolin-8-yl)-benzamide
- 20
- 37) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)benzamide
- 25
- 38) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(isoquinolin-5-yl)-benzamide
- 39) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-ethoxy-2-nitrophenyl)benzamide
- 30
- 40) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-methoxy-5-nitrophenyl)benzamide
- 41) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)benzamide
- 35
- 42) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-methoxy-4-nitrophenyl)benzamide

- 43) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-cyanophenyl)-benzamide
- 5 44) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-cyano-2,3,5,6-tetrafluorophenyl)benzamide
- 45) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-phenyl)benzamide
- 10 46) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-cyanophenyl)-benzamide
- 47) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-benzoylamino-5-chloro-2-methylphenyl)benzamide
- 15 48) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-(1-hydroxyethyl)-phenyl)benzamide
- 49) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-cyanophenyl)-benzamide
- 20 50) N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzamide
- 25 51) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-diethylaminophenyl)benzamide
- 52) N-(4-Butoxyphenyl)-5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-benzamide
- 30 53) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-hexyloxyphenyl)-benzamide
- 54) Diethyl (4-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-benzyl)phosphonate
- 35 55) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-pentylphenyl)-benzamide

- 56) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide
- 5 57) Diethyl 2-(4-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)benzoylamino)pentanedioate
- 58) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-methoxydibenzofuran-3-yl)benzamide
- 10 59) Butyl 4-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)benzoate
- 60) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-phenoxyphenyl)benzamide
- 15 61) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-phenoxyphenyl)benzamide
- 62) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-hydroxybiphenyl-3-yl)benzamide
- 20 63) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-hydroxy-2-nitrophenyl)benzamide
- 25 64) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-hydroxymethyl-2-methylphenyl)benzamide
- 65) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(5-hydroxymethyl-2-methylphenyl)benzamide
- 30 66) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(4-methylphenylsulphonylamino)phenyl)benzamide
- 67) 2-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)benzoic acid
- 35 68) tert-Butyl-(4-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)phenyl)carbamate

- 69) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3,4,5-trifluorophenyl)-benzamide
- 5 70) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)benzamide
- 71) 3-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)benzoic acid
- 10 72) 2-Diethylaminoethyl 4-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-benzoylamino)benzoate
- 73) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-oxo-4-trifluoromethyl-2H-chromen-7-yl)benzamide
- 15 74) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-hydroxymethyl-4-methylphenyl)benzamide
- 75) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-(pyrrol-1-yl)-phenyl)benzamide
- 20 76) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-methyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)benzamide
- 25 77) Ethyl 3-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-benzoate
- 78) N-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)- benzamide
- 30 79) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-chloro-4-cyano-phenyl)-benzamide
- 80) Methyl 2-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-4,5-dimethoxybenzoate
- 35 81) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-nitrophenyl)-benzamide

- 82) Methyl 3-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-benzoate
- 5 83) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-(morpholin-4-yl)-5-trifluoromethylphenyl)benzamide
- 84) N-(1H-Benzotriazol-5-yl)-5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzamide
- 10 85) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-methoxymethyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)benzamide
- 86) N-(2-(1H-Benzimidazol-2-yl)phenyl)-5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzamide
- 15 87) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-(N-phenyl-carbamoyl)phenyl)benzamide
- 88) N-(3-Benzoylphenyl)-5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-benzamide
- 20 89) Methyl 4-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-2-methoxybenzoate
- 25 90) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-carbamoylphenyl)-benzamide
- 91) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-carbamoylphenyl)-benzamide
- 30 92) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-carbamoyl-2-methoxyphenyl)benzamide
- 93) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(3-diethylaminomethyl-4-hydroxyphenyl)benzamide
- 35 94) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2,5-diethoxy-4-(morpholin-4-yl)phenyl)benzamide

- 95) N-(3-Acetylaminophenyl)-5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzamide
- 5 96) 3-(4-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-phenyl)acrylic acid
- 97) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(cyanophenylmethyl)phenyl)benzamide
- 10 98) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(4-(ethyl(2-hydroxyethyl)amino)phenyl)benzamide
- 99) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl)benzamide
- 15 100) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)benzamide
- 101) N-(4-(5-chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-phenyl)oxamide
- 20 102) (4-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-benzoylamino)acetic acid
- 25 103) (4-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-phenyl)acetic acid
- 104) 3-(4-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-benzoylamino)propionic acid
- 30 105) (4-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-benzyl)phosphonic acid
- 106) 4-(4-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-phenyl)butyric acid
- 35 107) 2-(4-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-benzoylamino)pentanedioic acid

- 108) (3-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)benzoylamino)-phenyl)acetic acid
- 5 109) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(1H-indazol-6-yl)-benzamide
- 110) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(quinolin-5-yl)-benzamide
- 10 111) 5-Chloro-2-(4-chlorophenylsulphonylamino)-N-(quinolin-6-yl)-benzamide

#### Pharmacological investigations

15

##### 1) Activation of soluble guanylate cyclase

20 The activation of soluble guanylate cyclase (sGC), which catalyses the conversion of guanosine triphosphate (GTP) to cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and pyrophosphate, by the compounds according to the invention was quantified with the aid of an enzyme immunoassay (EIA) from Amersham. For this, the test substances were first incubated with sGC in microtiter plates and then the quantity of the resulting cGMP was determined.

25

30 The sGC employed had been isolated from bovine lung (see Methods in Enzymology, Volume 195, p. 377). The test solutions (100 µl per well) contained 50 mM triethanolamine (TEA) buffer (pH 7.5), 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 3 mM reduced glutathione (GSH), 0.1 mM GTP, 1 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX), suitably diluted enzyme solution and the test substance or, in the control experiments, solvent. The test substances were dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) and the solution was diluted with DMSO/water such that the final concentration c of test substance in the test batch had the value indicated below. The DMSO concentration in the test batch was 5% (v/v). The reaction was started by addition of the sGC. The reaction mix was incubated at 37°C for 15 to 20 minutes and then stopped by ice-cooling and addition of the stop reagent (50 mM EDTA, pH 8.0). An aliquot of 50 µl was taken and employed for the determination of the cGMP content using the acetylation protocol of the Amersham cGMP EIA kit. The

35

absorption of the samples was measured at 450 nm (reference wavelength 620 nm) in a microtiter plate-reading apparatus. The cGMP concentration was determined by means of a calibration curve, which was obtained under the same experimental conditions. The activation of the sGC by a test substance is indicated as n-fold stimulation of the basal enzyme activity which was found in the control experiments (with solvent instead of test substance) (calculated according to the formula  
 n-fold stimulation =  $\frac{[\text{cGMP}]_{\text{test substance}}}{[\text{cGMP}]_{\text{control}}}$  ).

10 The following results were obtained:

	Compound of Example No.	Concentration c ( $\mu\text{M}$ )	n-fold stimulation
15	1	100	3.6
	2	100	9.2
	3	100	2
	4	25	5.5
	5	10	9.3
20	6	100	4.2
	7	100	2.8
	8	10	5.3
	9	100	1.6
	10	100	1.7
25	11	100	1.8
	12	25	2.8
	13	100	1.8
	14	100	1.7
	15	10	9.9
30	16	100	4.1
	17	100	2
	18	100	3.2
	19	100	26.3
	21	50	8
35	23	25	2.2
	24	50	2.4
	25	50	2.4
	33	50	3.8
	93	50	1.5

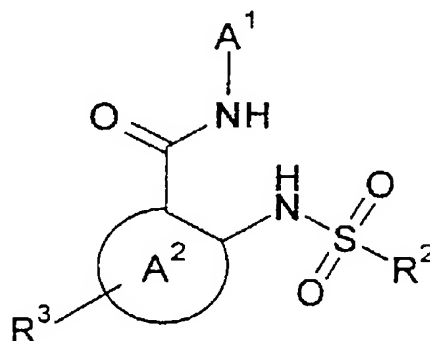


45

97	12.5	4.9
102	50	1.7
108	50	2.5
111	50	6.1

## Patent Claims

## 1. The use of compounds of the formula I



in which

A<sup>1</sup> is a radical from the group consisting of phenyl, naphthyl and heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different radicals R<sup>1</sup>;

the ring A<sup>2</sup>, which includes the carbon atoms which carry the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, is a benzene ring, a naphthalene ring, a saturated or partially unsaturated 3-membered to 7-membered carbocycle, a saturated, partially unsaturated or aromatic monocyclic 5-membered to 7-membered heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S, or a saturated, partially unsaturated or aromatic bicyclic 8-membered to 10-membered heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

R<sup>1</sup> is halogen, aryl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl or (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different radicals R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> is aryl, heterocyclyl, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> or (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different radicals R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> is one or more identical or different substituents from the group consisting of hydrogen, halogen, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-

alkyl- $R^7$ , -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl- $R^7$ , -S-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylenedioxy, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-aryl, S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ ;

$R^4$  is fluorine, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl- $R^7$ , -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl- $R^7$ , -S-aryl, -P(O)(O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -P(O)-(OH)<sub>2</sub>, CN, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl or oxo;

$R^5$  is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents  $R^4$  and/or by aryl, or is aryl, heterocyclyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-heterocyclyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, SO<sub>2</sub>-aryl or SO<sub>2</sub>-heterocyclyl;

$R^6$ , independently of  $R^5$ , has one of the meanings indicated for  $R^5$ , or  $R^5$  and  $R^6$ , together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a 5-membered to 8-membered saturated or partially unsaturated ring which, in addition to the nitrogen atom carrying the groups  $R^5$  and  $R^6$ , can also contain one or more further ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-hydroxyalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, aryl, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylenedioxy, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, oxo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then, together with the nitrogen atom carrying them, form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms, can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;

$R^7$  is OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then, together with the nitrogen atom carrying

them, form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group  $\text{NR}^5$  as a ring member;

- 5  $\text{R}^8$  is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>;

- 10  $\text{R}^9$ , independently of  $\text{R}^8$ , has one of the meanings of  $\text{R}^8$  or is CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

- aryl is phenyl, naphthyl or heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, phenyl, tolyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, NH-CHO, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-phenyl, S(O)<sub>n</sub>-tolyl, S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl and S(O)<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>;

- heteroaryl is the radical of a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocycle or of a bicyclic 8-membered to 10-membered aromatic heterocycle, each of which contain one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

- heterocyclyl is the radical of a monocyclic or polycyclic, 5-membered to 11-membered saturated or partially unsaturated heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH and CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl;

35

n is 0, 1 or 2;

m is 2, 3 or 4;

in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and/or their physiologically tolerable salts for the production of a medicament for the activation of soluble guanylate cyclase.

5

2. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 1 and/or their physiologically tolerable salts, in which  $A^1$  is phenyl, naphthyl or bicyclic heteroaryl, where these radicals can be unsubstituted or substituted.

10

3. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 1 and/or 2 and/or their physiologically tolerable salts, in which  $A^2$  together with the atoms carrying both the group  $R^2-SO_2-NH$  and the group  $CO-NH$  forms an aromatic ring.

15

4. The use of compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 3 and/or their physiologically tolerable salts, in which  $R^2$  is unsubstituted or substituted aryl.

20

5. The use of compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 4 and/or their physiologically tolerable salts, in which  $A^2$  together with the atoms carrying both the group  $R^2-SO_2-NH$  and the group  $CO-NH$  forms an unsubstituted or substituted benzene ring and  $R^2$  is unsubstituted or substituted aryl.

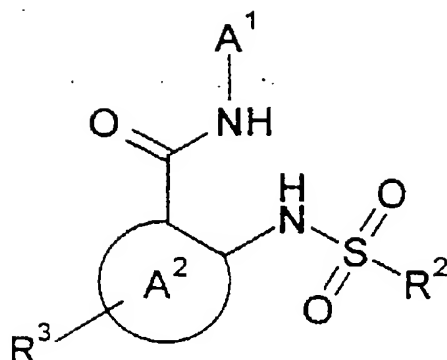
25

6. The use of compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 5 and/or their physiologically tolerable salts for the production of a medicament for the therapy or prophylaxis of cardiovascular disorders, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, atherosclerosis, high blood pressure, angina pectoris, thromboses, restenoses, myocardial infarct, strokes, cardiac insufficiency, pulmonary hypertension, erectile dysfunction, bronchial asthma, chronic renal insufficiency, diabetes or liver cirrhosis or for improving a restricted learning capacity or memory power.

30

7. A compound of the formula Ii

35



ii

in which

$A^1$  is a radical from the group consisting of phenyl, naphthyl and heteroaryl,  
 5 which can all be substituted by one or more identical or different radicals  $R^1$ ;

the ring  $A^2$ , which includes the carbon atoms which carry the groups  
 CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, is a benzene ring, a naphthalene ring, a saturated  
 10 or partially unsaturated 3-membered to 7-membered carbocycle, a  
 saturated, partially unsaturated or aromatic monocyclic 5-membered to  
 7-membered heterocycle which contains one or more ring heteroatoms  
 from the group consisting of N, O and S, or a saturated, partially  
 unsaturated or aromatic bicyclic 8-membered to 10-membered heterocycle  
 15 which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of  
 N, O and S;

$R^1$  is halogen, aryl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 20 COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-  
 aryl or (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or  
 different radicals  $R^4$ ;

$R^2$  is aryl, heterocyclyl, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

$R^3$  is one or more identical or different substituents from the group  
 consisting of halogen, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -O-  
 aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -S-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
 alkylenedioxy, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl,  
 30 heterocyclyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-aryl, S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-

alkyl which can be substituted by one or more identical or different radicals  $R^4$ ;

5  $R^4$  is fluorine, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl- $R^7$ , -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl- $R^7$ , -S-aryl, -P(O)(O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -P(O)-(OH)<sub>2</sub>, CN, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl or oxo;

10  $R^5$  is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents  $R^4$  and/or by aryl, or is aryl, heterocyclyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-heterocyclyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, SO<sub>2</sub>-aryl or SO<sub>2</sub>-heterocyclyl;

15  $R^6$ , independently of  $R^5$ , has one of the meanings indicated for  $R^5$ , or  $R^5$  and  $R^6$ , together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a 5-membered to 8-membered saturated or partially unsaturated ring which, in addition to the nitrogen atom carrying the groups  $R^5$  and  $R^6$  can also contain one or more further ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or  
20 different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-hydroxyalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, aryl, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylenedioxy, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-  
25 C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, oxo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which in  
30 addition to the nitrogen atom and the carbon atoms can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;

$R^7$  is OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be  
35 linked by a single bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms, can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;

$R^8$  is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then, together with the nitrogen atom carrying them, form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms, can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;

$R^9$ , independently of  $R^8$ , has one of the meanings of  $R^8$  or is CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

aryl is phenyl, naphthyl or heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, phenyl, tolyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, NH-CHO, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-phenyl, S(O)<sub>n</sub>-tolyl, S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl and S(O)<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>;

heteroaryl is the radical of a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocycle or a bicyclic 8-membered to 10-membered aromatic heterocycle, which in each case contain one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

heterocyclyl is the radical of a monocyclic or polycyclic, 5-membered to 11-membered saturated or partially unsaturated heterocycle, which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH and CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl;

n is 0, 1 or 2;



m is 2, 3 or 4;

in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their  
5 physiologically tolerable salts,

where compounds of the formula Ii are excluded

10 a) in which simultaneously  $A^1$  is phenyl,  $A^2$  together with the carbon atoms carrying the groups CO-NH and  $R^2SO_2$ -NH forms a benzene ring and  $R^1$  is radicals from the group consisting of halogen, phenyloxy, naphthyloxy, 1,3-benzothiazol-2-yloxy, pyrimidin-4-yloxy and pyrimidin-6-yloxy, which can all be unsubstituted or substituted;

15 b) or in which  $A^1$  or  $R^2$  is 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl;

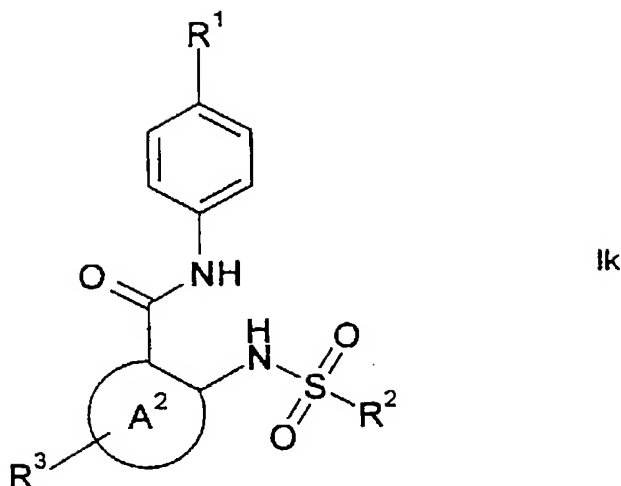
c) or in which  $A^1$  is 2-hydroxyphenyl, 2-ethoxycarbonylmethoxyphenyl, 2-carboxyphenyl, 2-carboxyalkylphenyl or 2-carbamoylphenyl;

20 d) or in which simultaneously the ring  $R^3$ - $A^2$  together with the carbon atoms carrying the groups CO-NH and  $R^2SO_2$ -NH forms a benzene ring which is substituted in the 5-position by nitro or bromine or chlorine or is substituted in positions 5 and 6 by two chlorine atoms,  $R^2$  is 4-chlorophenyl and  $A^1$  is 3-trifluoromethylphenyl;

25 e) or in which the ring  $R^3$ - $A^2$ , together with the carbon atoms carrying the groups CO-NH and  $R^2SO_2$ -NH, forms an indole ring on which the sulphonylamino group is in the 2-position, a 5-aminopyrazole ring on which the sulphonylamino group is in the 3-position, a 4-hydroxyquinoline ring on  
30 which the sulphonylamino group is in the 2-position, a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring on which the sulphonylamino group is in the 2-position, or a cyclohexane ring;

35 f) or in which simultaneously the ring  $R^3$ - $A^2$  together with the carbon atoms carrying the groups CO-NH and  $R^2SO_2$ -NH forms a benzene ring,  $R^2$  is 4-tolyl and  $A^1$  is 4-pyridyl.

8. A compound of the formula Ik



in which

- the ring  $A^2$ , which includes the carbon atoms which carry the groups  
 5 CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, is a benzene ring or a thiophene ring;

- R<sup>1</sup> is a substituent from the group consisting of CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl,  
 CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-CO-aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>,  
 -N(CO-aryl)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-aryl, -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-  
 10 alkyl)<sub>2</sub> and -N(SO<sub>2</sub>-aryl)<sub>2</sub>, in which all alkyl radicals can be substituted by  
 one or more identical or different radicals R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> is aryl, heterocyclyl or NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

- R<sup>3</sup> is one or more identical or different substituents from the group  
 consisting of hydrogen, halogen, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-  
 alkyl-R<sup>7</sup>, -O-aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -S-aryl, (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-  
 alkyl, heterocyclyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-aryl, S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and (C<sub>1</sub>-  
 20 C<sub>7</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different  
 radicals R<sup>4</sup>;

- R<sup>4</sup> is fluorine, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -O-aryl, SH, -S-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl-R<sup>7</sup>, -S-aryl, -P(O)(O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -P(O)-  
 25 (OH)<sub>2</sub>, CN, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>,  
 COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl or oxo;

$R^5$  is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents  $R^4$  and/or by aryl, or is aryl, heterocyclyl, CO- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-heterocyclyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, SO<sub>2</sub>-aryl or SO<sub>2</sub>-heterocyclyl;

5  $R^6$ , independently of  $R^5$ , has one of the meanings indicated for  $R^5$ , or  $R^5$  and  $R^6$ , together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a 5-membered to 8-membered saturated or partially unsaturated ring, which  
10 in addition to the nitrogen atom carrying the groups  $R^5$  and  $R^6$  can also contain one or more further ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-hydroxyalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, aryl, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, -O-aryl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylenedioxy, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>,  
15 oxo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl  
20 groups can be linked by a single bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms, can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;

25  $R^7$  is OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms can additionally also contain an  
30 oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;

$R^8$  is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the  
35 substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then together with the nitrogen atom carrying them form a 5-membered to 7-membered ring which in addition to the nitrogen atom

and the carbon atoms can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group  $\text{NR}^5$  as a ring member;

5  $\text{R}^9$ , independently of  $\text{R}^8$ , has one of the meanings of  $\text{R}^8$  or is  $\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl;

aryl is phenyl, naphthyl or heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogen,  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -alkyl, phenyl, tolyl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -alkyl,  
 10  $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -alkyl- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -alkylenedioxy,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkyl})_2$ ,  $\text{NH-CHO}$ ,  $-\text{NH-CO}-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -alkyl,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NH}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl,  $\text{CO-N}((\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkyl})_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CO-O}-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -alkyl, heterocyclyl,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -alkyl,  $\text{S(O)}_n-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl,  $\text{S(O)}_n$ -phenyl,  $\text{S(O)}_n$ -tolyl,  $\text{S(O)}_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_2\text{-NH}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl and  $\text{S(O)}_2\text{-N}((\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkyl})_2$ ;  
 15

heteroaryl is the radical of a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocycle or of a bicyclic 8-membered to 10-membered aromatic heterocycle which in each case contain one or more ring  
 20 heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

heterocyclyl is the radical of a monocyclic or polycyclic, 5-membered to 11-membered saturated or partially unsaturated heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and  
 25 which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine,  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -alkyl,  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -alkyl,  $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -alkyl- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkyl})_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NH}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl,  $\text{CO-N}((\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkyl})_2$ ,  $\text{COOH}$  and  $\text{CO-O}-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -alkyl;  
 30

n is 0, 1 or 2;

m is 2, 3 or 4;

35 in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts.

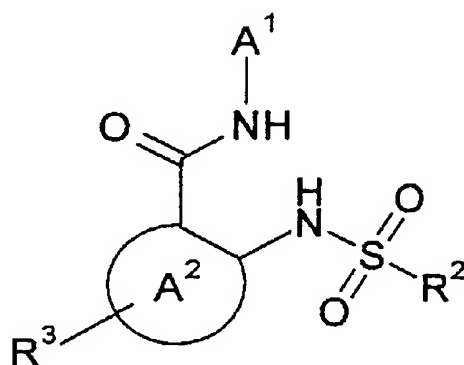
9. A compound of the formulae Ii or Ik as claimed in claim 7 or 8 and/or its physiologically tolerable salts for use as a pharmaceutical.
10. A pharmaceutical preparation which contains one or more compounds of the formulae Ii or Ik as claimed in claim 7 or claim 8 and/or their physiologically tolerable salts in addition to pharmaceutically innocuous vehicles and/or additives.
- 5

## Abstract

Sulphonylaminocarboxylic acid N-arylamides as guanylate cyclase activators

5

The present invention relates to compounds of the formula I



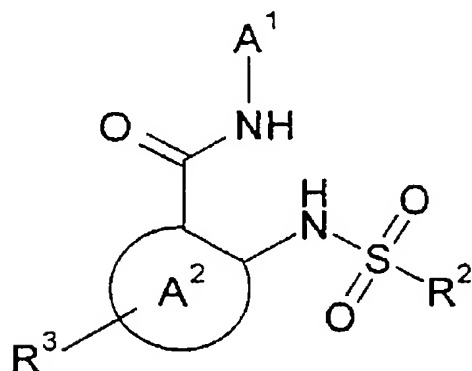
10

in which A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meanings indicated in the claims, which are valuable pharmaceutical active compounds for the therapy and prophylaxis of illnesses, for example of cardiovascular disorders such as high blood pressure, angina pectoris, cardiac insufficiency, thromboses or atherosclerosis. The compounds of the formula I have the ability to modulate the endogenous production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and are generally suitable for the therapy and prophylaxis of disease states which are associated with a disturbed cGMP balance. The invention relates to the use of compounds of the formula I for the therapy and prophylaxis of the designated disease states and for the production of pharmaceuticals therefore, novel compounds of the formula I, pharmaceutical preparations comprising them and processes for their production.

25

## Sulphonylaminocarboxylic acid N-arylamides as guanylate cyclase activators

- 5 The present invention relates to compounds of the formula I



- 10 in which A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meanings indicated below, which are valuable pharmaceutical active compounds for the therapy and prophylaxis of diseases, for example of cardiovascular disorders such as high blood pressure, angina pectoris, cardiac insufficiency, thromboses or atherosclerosis. The compounds of the formula I have the ability to modulate the endogenous production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and are generally suitable for the therapy and prophylaxis of disease states which are associated with a disturbed cGMP balance. The invention relates to the use of compounds of the formula I for the therapy and prophylaxis of the designated disease states and for the production of pharmaceuticals therefore, novel compounds of the formula I, pharmaceutical preparations comprising them and processes for their preparation.
- 15  
20

- cGMP is an important intracellular messenger, which elicits a number of pharmacological effects by means of the modulation of cGMP-dependent protein kinases, phosphodiesterases and ion channels. Examples are smooth muscle relaxation, the inhibition of platelet activation and the inhibition of smooth muscle cell proliferation and leukocyte adhesion. cGMP is produced by particulate and soluble guanylate cyclases as a response to a number of extracellular and intracellular stimuli. In the case of the particulate guanylate cyclases, the stimulation essentially takes place by means of peptide signal substances, such as the atrial natriuretic
- 25  
30

peptide or the cerebral natriuretic peptide. The soluble guanylate cyclases (sGC), which are cytosolic, heterodimeric heme proteins, however, are essentially regulated by a family of low molecular weight, enzymatically formed factors. The most important stimulant is nitrogen monoxide (NO) or a closely related species. The importance of other factors such as carbon monoxide or the hydroxyl radical is still largely unclarified. The binding of NO to the heme with formation of a pentacoordinated heme-nitrosyl complex is discussed as an activation mechanism of activation by NO. The release associated therewith of the histidine which is bound to the iron in the basal state converts the enzyme into the activated conformation.

Active soluble guanylate cyclases are each composed of one  $\alpha$ - and one  $\beta$ -subunit. Several subtypes of the subunits have been described, which differ from one another with respect to sequence, tissue-specific distribution and expression in various stages of development. The subtypes  $\alpha_1$  and  $\beta_1$  are mainly expressed in the brain and lung, while  $\beta_2$  is especially found in liver and kidney. The subtype  $\alpha_2$  was detected in human fetal brain. The subunits designated as  $\alpha_3$  and  $\beta_3$  were isolated from human brain and are homologous to  $\alpha_1$  and  $\beta_1$ . More recent studies point to an  $\alpha_{2i}$  subunit, which contains an insert in the catalytic domain. All subunits show great homology in the area of the catalytic domain. The enzymes probably contain one heme per heterodimer, which is bonded via  $\beta_1$ -Cys-78 and/or  $\beta_1$ -His-105 and is part of the regulatory center.

The formation of guanylate cyclase-activating factors can be decreased under pathological conditions or increased degradation thereof can take place as a result of the increased occurrence of free radicals. The decreased activation of the sGC resulting therefrom leads, via the attenuation of the respective cGMP-mediated cell response, for example, to an increase in the blood pressure, to platelet activation or to increased cell proliferation and cell adhesion. As a result, the formation of endothelial dysfunction, atherosclerosis, high blood pressure, stable and unstable angina pectoris, thromboses, myocardial infarct, strokes or erectile dysfunction occurs. The pharmacological stimulation of the sGC offers a possibility for the normalisation of cGMP production and thus allows the treatment or prevention of illnesses of this type.

For the pharmacological stimulation of sGC, until now compounds have almost exclusively been used whose action is based on an intermediate



release of NO, for example organic nitrates. The disadvantage of this method of treatment lies in the development of tolerance and weakening of action and the higher dose which therefore becomes necessary.

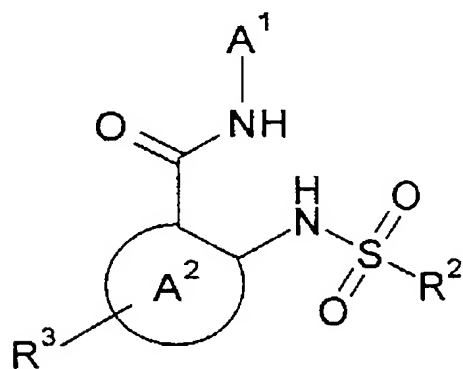
- 5 Various sGC stimulators which do not act via a release of NO have been described in a relatively large number of studies by Vesely. The compounds, which are mostly hormones, plant hormones, vitamins or, for example, natural substances such as lizard toxins, however, without exception show only weak effects on cGMP formation in cell lysates  
 10 (D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Stimulation of heme-free guanylate cyclase by protoporphyrin IX was detected by Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35). Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116 (1985) 307) describe a hypotensive action for diphenyliodonium  
 15 hexafluorophosphate and attributed this to a stimulation of sGC. Isoliquiritiginin, which shows a relaxant action on isolated rat aortas, likewise activates sGC according to Yu et al. (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587). Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) and Wu et al. (Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) detected  
 20 an sGC stimulating activity of 1-benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)indazole and demonstrated an antiproliferative and platelet-inhibiting action.

A number of sulphonylaminocarboxylic acid N-arylamides of the formula I are already known. Compounds of this type are used, for example, in the  
 25 production of photographic materials (see, for example, Chemical Abstracts 119, 105 755; 116, 245 151 and 104, 177 628) and, for this purpose, then in general contain in the N-aryl group as substituents easily oxidizable groups such as, for example, two hydroxyl groups in the para-position to one another. For various compounds of the formula I, a pharmacological  
 30 action has also already been described. Thus, for example, in DE-A-35 23 705, an anthelmintic action is described for a series of 2-phenylsulphonylaminobenzamides. Antiparasitic, antimicrobial or fungicidal actions of 2-sulphonylaminobenzoic acid N-(hetero)arylamides are also mentioned, for example, in EP-A-420 805 and in Chemical  
 35 Abstracts 122, 136 749; 120, 560; 119, 116 978; 116, 228 237; 116, 207 806; 115, 158 666 and 106, 152 850. According to EP-A-347 168, certain compounds of the formula I having a phenyl pivalate structure are elastase inhibitors and can be used in the treatment of atherosclerosis or arthritis. In Chemical Abstracts 104, 33 896, a psychotropic action is described for

certain 2-sulphonylaminobenzoic acid N-phenoxyphenylamides. Various 2-trifluoromethylsulphonylamino- and 2-methylsulphonylamino-substituted benzamides are described as angiotensin II receptor antagonists having antihypertensive activity in Hypertension 15 (1998) 823, J. Med. Chem. 33 (1990) 1312, EP-A-253 310, EP-A-324 377, EP-A-449 699, EP-A-530 702 and US-A-4 880 804.

Surprisingly, it has now been found that the compounds of the formula I bring about strong guanylate cyclase activation, on account of which they are suitable for the therapy and prophylaxis of illnesses which are associated with a low cGMP level.

The present invention thus relates to the use of compounds of the formula I,



in which

A<sup>1</sup> is a radical from the group consisting of phenyl, naphthyl and heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different radicals R<sup>1</sup>;

the ring A<sup>2</sup>, which includes the carbon atoms which carry the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, is a benzene ring, a naphthalene ring, a saturated or partially unsaturated 3-membered to 7-membered carbocycle, a saturated, partially unsaturated or aromatic monocyclic 5-membered to 7-membered heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S, or a saturated, partially unsaturated or aromatic bicyclic 8-membered to 10-membered heterocycle, which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

$R^1$  is halogen, aryl,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH,  $-O-(C_1-C_7)\text{-alkyl}$ ,  $-O-(C_2-C_4)\text{-alkyl-O-}$   
 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl,  $-O\text{-aryl}$ , (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy,  $NR^5R^6$ , CN,  $CO\text{-}NR^5R^6$ ,  
 5 COOH,  $CO\text{-O-}(C_1-C_5)\text{-alkyl}$ , heterocyclyl, CHO,  $CO\text{-}(C_1-C_{10})\text{-alkyl}$ , CO-  
 aryl or (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, which can be substituted by one or more identical or  
 different radicals  $R^4$ ;

$R^2$  is aryl, heterocyclyl,  $NR^5R^6$  or (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, which can be substituted  
 by one or more identical or different radicals  $R^4$ ;

10  $R^3$  is one or more identical or different substituents from the group  
 consisting of hydrogen, halogen,  $CF_3$ , OH,  $-O-(C_1-C_{10})\text{-alkyl}$ ,  $-O-(C_1-C_7)\text{-}$   
 alkyl- $R^7$ ,  $-O\text{-aryl}$ , SH,  $-S-(C_1-C_{10})\text{-alkyl}$ ,  $-S-(C_1-C_7)\text{-alkyl-}R^7$ ,  $-S\text{-aryl}$ , (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>3</sub>)-alkylenedioxy, CN,  $NO_2$ ,  $NR^8R^9$ ,  $CO\text{-}NR^5R^6$ , COOH,  $CO\text{-O-}(C_1-C_5)\text{-}$   
 15 alkyl, heterocyclyl,  $S(O)_n\text{-}(C_1-C_7)\text{-alkyl}$ ,  $S(O)_n\text{-aryl}$ ,  $S(O)_n\text{-}NR^5R^6$  and (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>7</sub>)-alkyl, which can be substituted by one or more identical or different  
 radicals  $R^4$ ;

$R^4$  is fluorine, OH,  $-O-(C_1-C_{10})\text{-alkyl}$ ,  $-O-(C_1-C_7)\text{-alkyl-}R^7$ ,  $-O\text{-aryl}$ , SH,  $-S\text{-}$   
 20 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl,  $-S-(C_1-C_7)\text{-alkyl-}R^7$ ,  $-S\text{-aryl}$ ,  $-P(O)(O\text{-}(C_1-C_5)\text{-alkyl})_2$ ,  $-P(O)\text{-}$   
 (OH)<sub>2</sub>, CN,  $NR^8R^9$ ,  $CO\text{-}NH_2$ ,  $CO\text{-NH-}(C_1-C_3)\text{-alkyl}$ ,  $CO\text{-N}((C_1-C_3)\text{-alkyl})_2$ ,  
 COOH,  $CO\text{-O-}(C_1-C_5)\text{-alkyl}$ , heterocyclyl or oxo;

$R^5$  is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more  
 25 identical or different substituents  $R^4$  and/or by aryl, or is aryl, heterocyclyl,  
 CO- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, CO-aryl, CO-heterocyclyl,  $SO_2\text{-}(C_1-C_{10})\text{-alkyl}$ ,  $SO_2\text{-}$   
 aryl or  $SO_2\text{-heterocyclyl}$ ;

$R^6$ , independently of  $R^5$ , has one of the meanings indicated for  $R^5$ , or  $R^5$   
 30 and  $R^6$ , together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a  
 5-membered to 8-membered saturated or partially unsaturated ring which,  
 in addition to the nitrogen atom carrying the groups  $R^5$  and  $R^6$ , can also  
 contain one or more further ring heteroatoms from the group consisting of  
 N, O and S and which can be substituted by one or more identical or  
 35 different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-hydroxyalkyl,  $-(C_1-C_3)\text{-alkyl-O-}(C_1-C_4)\text{-alkyl}$ , aryl,  $CF_3$ , OH,  $-O\text{-}$   
 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl,  $-O\text{-aryl}$ ,  $-O-(C_2-C_4)\text{-alkyl-O-}(C_1-C_7)\text{-alkyl}$ , (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-  
 alkylenedioxy,  $NR^8R^9$ , CN,  $CO\text{-}NH_2$ ,  $CO\text{-NH-}(C_1-C_3)\text{-alkyl}$ ,  $CO\text{-N}((C_1-C_3)\text{-}$

- alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, oxo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then, together with the nitrogen atom carrying them, form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms, can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;
- 10 R<sup>7</sup> is OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, where in the substituent N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> the two alkyl groups can be linked by a single bond and then, together with the nitrogen atom carrying them, form a 5-membered to 7-membered ring which, in addition to the nitrogen atom and the carbon atoms can additionally also contain an oxygen atom, a sulphur atom or a group NR<sup>5</sup> as a ring member;
- 15 R<sup>8</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl, which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>;
- 20 R<sup>9</sup>, independently of R<sup>8</sup>, has one of the meanings of R<sup>8</sup> or is CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;
- 25 aryl is phenyl, naphthyl or heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, phenyl, tolyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, NH-CHO, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, S(O)<sub>n</sub>-phenyl, S(O)<sub>n</sub>-tolyl, S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl and S(O)<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>;
- 30 heteroaryl is the radical of a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocycle or of a bicyclic 8-membered to 10-membered aromatic heterocycle, each of which contain one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;
- 35

heterocyclyl is the radical of a monocyclic or polycyclic, 5-membered to 11-membered saturated or partially unsaturated heterocycle which contains one or more ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of fluorine, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, COOH and CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl;

n is 0, 1 or 2;

m is 2, 3 or 4;

in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts for the production of a medicament for the activation of soluble guanylate cyclase.

If groups or substituents can occur a number of times in the compounds of the formula I, they can all independently of one another have the indicated meanings and can each be identical or different.

Alkyl radicals can be straight-chain or branched. This also applies if they are contained in other groups, for example in alkoxy groups, alkoxycarbonyl groups or in amino groups, or if they are substituted. Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, the n-isomers of these radicals, isopropyl, isobutyl, isopentyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl, 3,3-dimethylbutyl. The term alkyl here is expressly also understood as meaning unsaturated alkyl radicals, i.e. alkyl radicals which contain one or more double bonds and/or one or more triple bonds, i.e. alkenyl radicals and alkynyl radicals. Examples of such radicals are the vinyl radical, the 2-propenyl radical (allyl radical), the 2-butenyl radical, the 2-methyl-2-propenyl radical, the ethynyl radical, the 2-propynyl radical (propargyl radical) or the 3-butynyl radical. Furthermore, the term alkyl here is expressly also understood as meaning radicals in which a cyclic system is formed by means of an internal ring closure, the term alkyl thus also includes saturated and partially unsaturated cycloalkyl radicals and cycloalkylalkyl radicals (alkyl substituted by cycloalkyl). Examples of such cycloalkyl radicals are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl,

which all can also be substituted, for example, by one or more identical or different (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl radicals, in particular by methyl. Examples of such substituted cycloalkyl radicals are 4-methylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl or 2,3-dimethylcyclopentyl. Furthermore, the term alkyl, if not stated otherwise, here expressly also includes both unsubstituted alkyl radicals and alkyl radicals which are substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different aryl radicals. The term alkyl here is thus expressly also understood as meaning arylalkyl radicals, for example benzyl radicals, phenylethyl radicals or indanyl radicals.

A saturated or partially unsaturated 3-membered to 7-membered carbocycle representing the ring A<sup>2</sup> can be derived from the monocyclic parent structures cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane or cycloheptane. If the carbocycle is unsaturated, it can contain, for example, a double bond or, in the case of the 5-membered ring, 6-membered ring or 7-membered ring, also two double bonds, which can be isolated or conjugated. Double bonds can be situated in any desired positions with respect to the groups CO-NH- and NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>, thus, for example, a double bond can also be situated between the two ring carbon atoms which carry these two groups.

Phenyl radicals, naphthyl radicals and heterocyclic radicals, for example heteroaryl radicals, if not stated otherwise, can be unsubstituted or can carry one or more, for example one, two, three or four, identical or different substituents, which can be situated in any desired positions. If not stated otherwise, the substituents indicated in the definition of the group aryl, for example, can occur in these radicals as substituents. If, in compounds of the formula I, nitro groups are present as substituents, altogether only up to two nitro groups can be present in the molecule. If, for example, phenyl radicals, phenoxy radicals, benzyl radicals or benzyloxy radicals are present in aryl radicals such as, for example, phenyl radicals and/or in heterocyclic radicals as substituents, the benzene ring in these can also in turn be unsubstituted or can be substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different radicals, for example by radicals from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, halogen, hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, trifluoromethyl, cyano, hydroxycarbonyl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy)carbonyl, aminocarbonyl, nitro, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, di-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)amino and ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)carbonylamino.

In monosubstituted phenyl radicals, the substituent can be situated in the 2-position, the 3-position or the 4-position, in disubstituted phenyl radicals the substituents can be situated in the 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl radicals, the substituents can be situated in the 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. Tollyl (= methylphenyl) is 2-tollyl, 3-tollyl or 4-tollyl. Naphthyl can be 1-naphthyl or 2-naphthyl. In monosubstituted 1-naphthyl radicals, the substituent can be situated in the 2-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position, in monosubstituted 2-naphthyl radicals in the 1-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position. In higher substituted naphthyl radicals, for example 1-naphthyl radicals or 2-naphthyl radicals which carry two or three substituents, the substituents can also be situated in all possible positions.

Heteroaryl radicals, heterocyclyl radicals, heterocycles representing the ring  $A^2$  and rings which are formed from two groups bonded to a nitrogen atom together with this nitrogen atom, are preferably derived from heterocycles which contain one, two, three or four identical or different ring heteroatoms, particularly preferably from heterocycles which contain one or two or three, in particular one or two, identical or different heteroatoms. If not stated otherwise, the heterocycles can be monocyclic or polycyclic, for example monocyclic, bicyclic or tricyclic. They are preferably monocyclic or bicyclic. The rings are preferably 5-membered rings, 6-membered rings or 7-membered rings. Examples of monocyclic and bicyclic heterocyclic systems from which radicals occurring in the compounds of the formula I can be derived are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, 1,3-dioxole, 1,3-oxazole, 1,2-oxazole, 1,3-thiazole, 1,2-thiazole, tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyran, thiopyran, 1,4-dioxin, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,4,5-tetrazine, azepine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, 1,3-oxazepine, 1,3-thiazepine, indole, benzothiophene, benzofuran, benzothiazole, benzimidazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, phthalazine, thienothiophenes, 1,8-naphthyridine and other naphthyridines, pteridine, or phenothiazine, all in each case in saturated form (perhydro form) or in partially unsaturated form (for example dihydroform and tetrahydro form) or in maximally unsaturated form if the

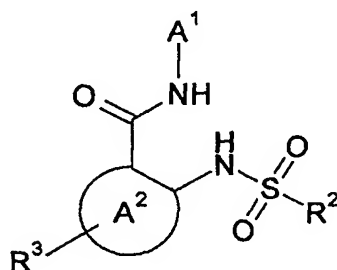


**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C07C 311/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 00/02850</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 20. Januar 2000 (20.01.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/04427 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 25. Juni 1999 (25.06.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 30 431.5      8. Juli 1998 (08.07.98)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> SCHINDLER, Ursula [DE/DE]; Robert-Stolz-Strasse 56, D-65812 Bad Soden (DE). SCHÖNAFINGER, Karl [IT/DE]; Holunderweg 8, D-63755 Alzenau (DE). STROBEL, Hartmut [DE/DE]; Erlengweg 22, D-65835 Liederbach (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>

**(54) Title:** SULFONYLAMINO CARBOXYLIC ACID N-ARYLAMIDES AS GUANYLATE CYCLASE ACTIVATORS

**(54) Bezeichnung:** SULFONYLAMINO-CARBONSÄURE-N-ARYLAMIDE ALS GUANYLATCYCLASE-AKTIVATOREN



**(57) Abstract**

The invention relates to compounds of formula (I), wherein A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meanings cited in the claims. Said compounds are valuable pharmaceutical active substances for the treatment and prophylaxis of diseases, e.g. cardiovascular diseases such as hypertension, angina pectoris, heart failures, thrombosis or atherosclerosis. The compounds of formula (I) have the ability of modulating endogenous production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and are generally suitable for treatment and prophylaxis of pathological states associated with cGMP metabolic disorders. The invention also relates to the use of compounds of formula (I) for treatment and prophylaxis of the above-mentioned pathological states and for producing corresponding medicaments, to pharmaceutical preparations containing said compounds and to a method of production.

**(57) Zusammenfassung**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in der A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislaferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel (I) haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür, neue Verbindungen der Formel (I), sie enthaltende pharmazeutische Präparate und Verfahren zu ihrer Herstellung.



### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

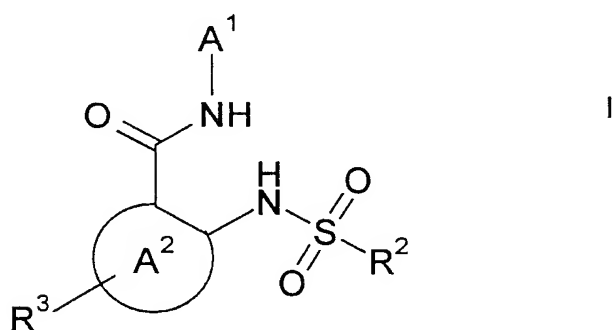
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Sulfonylamino-carbonsäure-N-arylamide als Guanylatcyclase-Aktivatoren

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I,



10

in der A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die unten angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I

15 haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur  
20 Herstellung von Arzneimitteln dafür, neue Verbindungen der Formel I, sie enthaltende pharmazeutische Präparate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

cGMP ist ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, der über die Modulation cGMP-abhängiger Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanäle eine Reihe von  
25 pharmakologischen Effekten auslöst. Beispiele sind die Glattnuskelrelaxation, die

Inhibition der Thrombozytenaktivierung und die Hemmung von  
Glattmuskelzellproliferation und Leukozytenadhäsion. cGMP wird durch partikuläre  
und lösliche Guanylatcyclasen als Antwort auf eine Reihe extrazellulärer und  
intrazellulärer Stimuli produziert. Im Falle der partikulären Guanylatcyclasen erfolgt  
5 die Stimulation im wesentlichen durch peptidische Signalstoffe, wie dem atrialen  
natriuretischen Peptid oder dem cerebralen natriuretischen Peptid. Die löslichen  
Guanylatcyclasen (sGC), bei denen es sich um cytosolische, heterodimere  
Hämproteine handelt, werden dagegen im wesentlichen durch eine Familie  
niedermolekularer, enzymatisch gebildeter Faktoren reguliert. Wichtigstes Stimulans  
10 ist das Stickstoffmonoxid (NO) oder eine nahe verwandte Spezies. Die Bedeutung  
anderer Faktoren wie Kohlenmonoxid oder dem Hydroxylradikal ist noch weitgehend  
ungeklärt. Als Aktivierungsmechanismus der Aktivierung durch NO wird die  
Anbindung von NO an das Häm unter Ausbildung eines pentakoordinierten Häm-  
Nitrosyl-Komplexes diskutiert. Die damit verbundene Freisetzung des im Basal-  
15 Zustand an das Eisen gebundenen Histidins überführt das Enzym in die aktivierte  
Konformation.

Aktive lösliche Guanylatcyclasen setzen sich aus je einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -  
Untereinheit zusammen. Von den Untereinheiten wurden mehrere Subtypen  
20 beschrieben, die sich untereinander bezüglich Sequenz, gewebespezifischer  
Verteilung und Expression in verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden. Die  
Subtypen  $\alpha_1$  und  $\beta_1$  werden hauptsächlich in Gehirn und Lunge exprimiert, während  
 $\beta_2$  vor allem in Leber und Niere gefunden wird. In humanem fötalen Gehirn konnte  
der Subtyp  $\alpha_2$  nachgewiesen werden. Die als  $\alpha_3$  und  $\beta_3$  bezeichneten Untereinheiten  
25 wurden aus menschlichem Gehirn isoliert und sind homolog zu  $\alpha_1$  und  $\beta_1$ . Neuere  
Arbeiten weisen auf eine  $\alpha_{21}$ -Untereinheit hin, die ein Insert in der katalytischen  
Domäne enthält. Alle Untereinheiten zeigen große Homologien im Bereich der  
katalytischen Domäne. Die Enzyme enthalten vermutlich ein Häm pro Heterodimer,  
das über  $\beta_1$ -Cys-78 und/oder  $\beta_1$ -His-105 gebunden ist und Teil des regulatorischen  
30 Zentrums ist.

Unter pathologischen Bedingungen kann die Bildung Guanylatcyclase-aktivierender Faktoren vermindert sein oder es kann durch das vermehrte Auftreten freier Radikale ein verstärkter Abbau derselben erfolgen. Die daraus resultierende verminderte Aktivierung der sGC führt über die Abschwächung der jeweiligen cGMP-  
5 vermittelten Zellantwort beispielsweise zum Anstieg des Blutdrucks, zur Plättchenaktivierung oder zu vermehrter Zellproliferation und Zelladhäsion. Als Folge kommt es zur Ausbildung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler und instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen oder erektiler Dysfunktion. Die pharmakologische Stimulation der  
10 sGC bietet eine Möglichkeit zur Normalisierung der cGMP-Produktion und erlaubt damit die Behandlung bzw. Prävention derartiger Krankheiten.

Zur pharmakologischen Stimulation der sGC wurden bisher fast ausschließlich Verbindungen verwendet, deren Wirkung auf einer intermediären NO-Freisetzung  
15 beruht, beispielsweise organische Nitrate. Der Nachteil dieser Behandlungsweise liegt in der Toleranzentwicklung und Wirkungsabschwächung und der deshalb erforderlich werdenden höheren Dosierung.

Verschiedene nicht über eine NO-Freisetzung wirkende sGC-Stimulatoren wurden  
20 von Vesely in einer größeren Zahl von Arbeiten beschrieben. Die Verbindungen, bei denen es sich zumeist um Hormone, Pflanzenhormone, Vitamine oder zum Beispiel Naturstoffe wie Echsenstoffe handelt, zeigen jedoch durchweg nur schwache Effekte auf die cGMP-Bildung in Zellsäften (D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Eine Stimulation  
25 Häm-freier Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX wurde durch Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35) nachgewiesen. Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116 (1985) 307) beschrieben für Diphenyliodoniumhexafluorophosphat eine blutdrucksenkende Wirkung und führten diese auf eine Stimulation der sGC zurück. Isoliquiritiginin, das an isolierten Rattenaorten eine relaxierende Wirkung zeigt,  
30 aktiviert laut Yu et al. (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587) ebenfalls die sGC. Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) und Wu et al.

(Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) wiesen eine sGC-stimulierende Aktivität von 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-indazol nach und demonstrierten eine antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung.

- 5 Eine Reihe von Sulfonylamino-carbonsäure-N-arylamiden der Formel I sind bereits bekannt. Verbindungen dieses Typs finden zum Beispiel Verwendung bei der Herstellung von photographischen Materialien (siehe zum Beispiel Chemical Abstracts 119, 105 755; 116, 245 151 und 104, 177 628) und enthalten für diesen Zweck in der N-Arylgruppe dann im allgemeinen als Substituenten leicht oxidierbare
- 10 Gruppen wie zum Beispiel zwei zueinander in para-Stellung stehende Hydroxygruppen. Für verschiedene Verbindungen der Formel I ist auch bereits eine pharmakologische Wirkung beschrieben. So wird zum Beispiel in der DE-A-35 23 705 für eine Reihe von 2-Phenylsulfonylamino-benzoesäureamiden eine anthelminthische Wirkung beschrieben. Antiparasitäre, antimikrobielle oder
- 15 fungizide Wirkungen von 2-Sulfonylamino-benzoesäure-N-(hetero)aryl-amiden werden zum Beispiel auch in der EP-A-420 805 und in Chemical Abstracts 122, 136 749; 120, 560; 119, 116 978; 116, 228 237; 116, 207 806; 115, 158 666 und 106, 152 850 erwähnt. Gemäß der EP-A-347 168 sind bestimmte Verbindungen der Formel I mit einer Pivalinsäurephenylesterstruktur Elastase-Inhibitoren und können
- 20 bei der Behandlung der Atherosklerose oder der Arthritis Verwendung finden. In Chemical Abstracts 104, 33 896 wird für bestimmte 2-Sulfonylamino-benzoesäure-N-phenoxyphenyl-amide eine psychotrope Wirkung beschrieben. Verschiedene 2-Trifluormethylsulfonylamino- und 2-Methylsulfonylamino-substituierte Benzoessäureamide werden in Hypertension 15 (1998) 823, J. Med. Chem. 33 (1990)
- 25 1312, EP-A-253 310, EP-A-324 377, EP-A-449 699, EP-A-530 702 und US-A-4 880 804 als antihypertensiv wirksame Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten beschrieben.

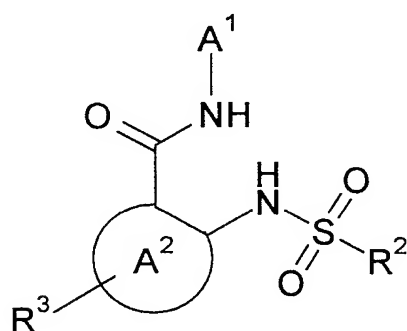
Überraschend wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I eine starke

30 Guanylatcyclyase-Aktivierung bewirken, aufgrund derer sie zur Therapie und

Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit die Verwendung von Verbindungen der

5 Formel I,



in der

- 10 A¹ für einen Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl und Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R¹ substituiert sein können;

- der Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und  
 15 NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring, einen Naphthalinring, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen Carbocyclus, einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, oder einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen  
 20 bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, steht;

- R¹ für Halogen, Aryl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NR⁵R⁶, CN, CO-NR⁵R⁶, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-  
 25 Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl oder für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das

durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert sein kann, steht;

5  $R^2$  für Aryl, Heterocyclyl,  $NR^5R^6$  oder für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert sein kann, steht;

$R^3$  für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen,  $CF_3$ , OH,  $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-O$ -Aryl, SH,  $-S-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-S$ -Aryl,  $(C_1-C_3)$ -Alkylendioxy, CN,  $NO_2$ ,  $NR^8R^9$ ,  
 10  $CO-NR^5R^6$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl,  $S(O)_n-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $S(O)_n$ -Aryl,  $S(O)_n-NR^5R^6$  und  $(C_1-C_7)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert sein kann, steht;

$R^4$  für Fluor, OH,  $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-O$ -Aryl, SH,  $-S-(C_1-C_{10})$ -  
 15 Alkyl,  $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-S$ -Aryl,  $-P(O)(O-(C_1-C_5)-Alkyl)_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ , CN,  $NR^8R^9$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl oder Oxo steht;

$R^5$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder  
 20 verschiedene Substituenten  $R^4$  und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl, Heterocyclyl,  $CO-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $CO$ -Aryl,  $CO$ -Heterocyclyl,  $SO_2-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $SO_2$ -Aryl oder  $SO_2$ -Heterocyclyl steht;

$R^6$  unabhängig von  $R^5$  eine der für  $R^5$  angegebenen Bedeutungen hat, oder  $R^5$  und  
 25  $R^6$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich zu dem die Gruppen  $R^5$  und  $R^6$  tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch  
 30  $(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $(C_1-C_3)$ -Hydroxyalkyl,  $-(C_1-C_3)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Aryl,  $CF_3$ , OH,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $-O$ -Aryl,  $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $(C_2-C_3)$ -Alkylendioxy,

$\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CO-O-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$ ,  $\text{Oxo}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$  und  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten

- 5  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  $\text{NR}^5$  als Ringglied enthalten kann;

10

$\text{R}^7$  für  $\text{OH}$ ,  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_7\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$  oder  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  steht, wobei in dem Substituenten  $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden

- 15 Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  $\text{NR}^5$  als Ringglied enthalten kann;

$\text{R}^8$  für Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{-C}_7\text{)-Alkyl}$ , das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $\text{OH}$ ,  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-}$

- 20  $\text{Alkyl}$  und  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  substituiert sein kann, steht;

$\text{R}^9$  unabhängig von  $\text{R}^8$  eine der Bedeutungen von  $\text{R}^8$  hat oder für  $\text{CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$  steht;

- 25 Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ , Phenyl, Toly,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkyl-O-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_2\text{)-Alkylendioxy}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$ ,  $\text{NH-CHO}$ ,  $\text{-NH-CO-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CO-O-}$   
30  $(\text{C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ , Heterocyclyl,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-}$



Phenyl,  $S(O)_n$ -Tolyl,  $S(O)_2-NH_2$ ,  $S(O)_2-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl und  $S(O)_2-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ , substituiert sein können;

- 5 Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

- 10 Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,  $(C_1-C_5)$ -Alkyl, OH,  $-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ , CN, CO- $NH_2$ , CO- $NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl, CO- $N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ , COOH und CO- $O-(C_1-C_5)$ -Alkyl substituiert sein kann;
- 15

n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 2, 3 oder 4 steht;

20

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclyase.

- 25 Können Gruppen oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I vorkommen, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

- 30 Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen oder in Aminogruppen, oder wenn sie substituiert sind.

- Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, die n-Isomeren dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Neopentyl, 3,3-Dimethylbutyl. Unter dem Begriff Alkyl sind hier ausdrücklich auch ungesättigte Alkylreste zu verstehen, also Alkylreste, die eine
- 5 oder mehrere Doppelbindungen und/oder eine oder mehrere Dreifachbindungen enthalten, also Alkenylreste und Alkynylreste. Beispiele für solche Reste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest, der 2-Methyl-2-propenylrest, der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 3-Butinylrest. Weiterhin sind unter dem Begriff Alkyl hier ausdrücklich auch Reste zu
- 10 verstehen, in denen durch einen internen Ringschluß ein cyclisches System gebildet wird, der Begriff Alkyl umfaßt also auch gesättigte und teilweise ungesättigte Cycloalkylreste und Cycloalkylalkylreste (durch Cycloalkyl substituiertes Alkyl). Beispiele für solche Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die alle auch zum Beispiel durch einen oder
- 15 mehrere gleiche oder verschiedene ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylreste, insbesondere durch Methyl, substituiert sein können. Beispiele für solche substituierten Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl, 4-tert-Butylcyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl. Weiterhin umfaßt der Begriff Alkyl, soweit nichts anderes angegeben ist, hier ausdrücklich auch sowohl unsubstituierte Alkylreste als auch Alkylreste, die durch einen oder
- 20 mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Arylreste substituiert sind. Unter dem Begriff Alkyl sind also hier also ausdrücklich auch Arylalkylreste zu verstehen, zum Beispiel Benzylreste, Phenylethylreste oder Indanylreste.
- 25 Ein für den Ring  $A^2$  stehender gesättigter oder teilweise ungesättigter 3-gliedriger bis 7-gliedriger Carbocyclus kann sich den von monocyclischen Grundkörpern Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan oder Cycloheptan ableiten. Ist der Carbocyclus ungesättigt, kann er zum Beispiel eine Doppelbindung enthalten oder im Falle des 5-Rings, 6-Rings oder 7-Rings auch zwei Doppelbindungen
- 30 enthalten, die isoliert oder konjugiert sein können. Doppelbindungen können sich in beliebigen Positionen in Bezug auf die Gruppen  $CO-NH$ - und  $NH-SO_2-R^2$  befinden,

es kann sich also beispielsweise auch eine Doppelbindung zwischen den beiden Ring-Kohlenstoffatomen befinden, die diese beiden Gruppen tragen.

Phenylreste, Naphthylreste und heterocyclische Reste, zum Beispiel

- 5 Heteroarylreste, können, soweit nicht anders angegeben, unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, die sich in beliebigen Positionen befinden können. Soweit nicht anders angegeben, können in diesen Resten als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten
- 10 auftreten. Sind in Verbindungen der Formel I Nitrogruppen als Substituenten vorhanden, so können insgesamt nur bis zu zwei Nitrogruppen im Molekül vorhanden sein. Sind zum Beispiel in Arylresten wie zum Beispiel Phenylresten und/oder in heterocyclischen Resten als Substituenten Phenylreste, Phenoxyreste, Benzylreste oder Benzyloxyreste vorhanden, so kann in diesen der Benzolring, auch
- 15 wiederum unsubstituiert sein oder durch einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, zum Beispiel durch Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyan, Hydroxycarbonyl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy)carbonyl, Aminocarbonyl, Nitro, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)amino und ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)carbonylamino.

20

- In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden, in disubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position befinden. In trisubstituierten Phenylresten können sich die
- 25 Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. TolyI (= Methylphenyl) ist 2-TolyI, 3-TolyI oder 4-TolyI. Naphthyl kann 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl sein. In monosubstituierten 1-Naphthylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position befinden,
- 30 in monosubstituierten 2-Naphthylresten in der 1-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position. Auch in

höher substituierten Naphthylresten, zum Beispiel 1-Naphthylresten und 2-Naphthylresten, die zwei oder drei Substituenten tragen, können sich die Substituenten in allen möglichen Positionen befinden.

- 5 Heteroarylreste, Heterocyclylreste, für den Ring A<sup>2</sup> stehende Heterocyclen und Ringe, die von zwei an ein Stickstoffatom gebundenen Gruppen zusammen mit diesem Stickstoffatom gebildet werden, leiten sich bevorzugt von Heterocyclen ab, die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome enthalten, besonders bevorzugt von Heterocyclen, die ein oder zwei oder drei, insbesondere  
10 ein oder zwei, gleiche oder verschiedene Heteroatome enthalten. Soweit nicht anders angegeben, können die Heterocyclen monocyclisch oder polycyclisch sein, zum Beispiel monocyclisch, bicyclisch oder tricyclisch. Bevorzugt sind sie monocyclisch oder bicyclisch. Die Ringe sind bevorzugt 5-Ringe, 6-Ringe oder 7-Ringe. Beispiele für monocyclische und bicyclische heterocyclische Systeme, von  
15 denen sich in den Verbindungen der Formel I vorkommende Reste ableiten können, sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3-Dioxol, 1,3-Oxazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2-Thiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Thiopyran, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-  
20 Triazin, 1,2,4,5-Tetrazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, 1,3-Oxazepin, 1,3-Thiazepin, Indol, Benzothiophen, Benzofuran, Benzothiazol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Thienothiophene, 1,8-Naphthyridin und andere Naphthyridine, Pteridin, oder Phenothiazin, alle jeweils in gesättigter Form (Perhydro-Form) oder in teilweise  
25 ungesättigter Form (zum Beispiel Dihydro-Form und Tetrahydro-Form) oder in maximal ungesättigter Form, soweit die betreffenden Formen bekannt und stabil sind. Zu den in Betracht kommenden Heterocyclen gehören somit beispielsweise auch die gesättigten Heterocyclen Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin. Der Sättigungsgrad von heterocyclischen Gruppen ist bei den  
30 einzelnen Definitionen angegeben. Ungesättigte Heterocyclen können zum Beispiel eine, zwei oder drei Doppelbindungen im Ringsystem enthalten. 5-Ringe und 6-

Ringe in monocyclischen und polycyclischen Heterocyclen können insbesondere auch aromatisch sein.

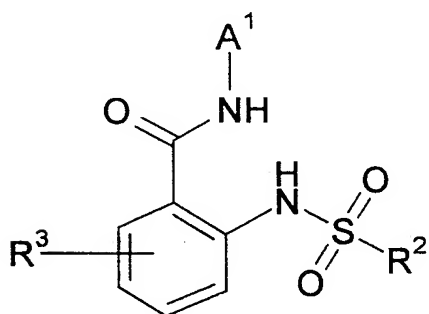
- Die von diesen Heterocyclen abgeleiteten Reste können über jedes geeignete
- 5 Kohlenstoffatom gebunden sein. Stickstoffheterocyclen, die an einem Ring-Stickstoffatom ein Wasserstoffatom (oder einen Substituenten) tragen, zum Pyrrol, Imidazol, Pyrrolidin, Morpholin, Piperazin etc., können auch über ein Ring-Stickstoffatom gebunden sein, insbesondere, wenn der betreffende
- Stickstoffheterocyclus an ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Ein Thienylrest kann
- 10 beispielsweise als 2-Thienylrest oder 3-Thienylrest vorliegen, ein Furanrest als 2-Furylrest oder 3-Furylrest, ein Pyridylrest als 2-Pyridylrest, 3-Pyridylrest oder 4-Pyridylrest, ein Piperidinrest als 1-Piperidylrest, 2-Piperidylrest, 3-Piperidylrest oder 4-Piperidylrest, ein Thiomorpholinrest als 2-Thiomorpholinylrest, 3-Thiomorpholinylrest oder 4-Thiomorpholinylrest (= Thiomorpholinorest). Ein über ein
- 15 Kohlenstoffatom gebundener Rest, der sich vom 1,3-Thiazol oder vom Imidazol ableitet, kann über die 2-Position, die 4-Position oder die 5-Position gebunden sein.

- Soweit nicht anders angegeben, können die heterocyclischen Gruppen, wie zum Beispiel Heteroarylreste, unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel
- 20 einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Die Substituenten in Heterocyclen können sich in beliebigen Positionen befinden, beispielsweise in einem 2-Thienylrest oder 2-Furylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 3-Thienylrest oder 3-Furylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 2-
- 25 Pyridylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 3-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 4-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 3-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position. Soweit nicht anders angegeben, können als Substituenten zum
- 30 Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten, im Falle von gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclen als weitere

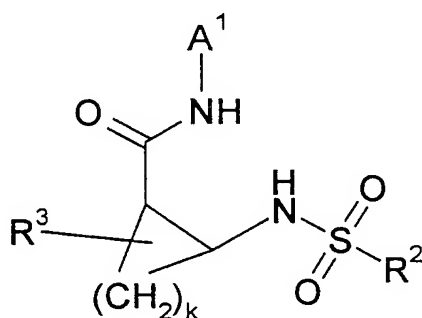
- Substituenten auch die Oxogruppe und die Thioxogruppe. Substituenten an einem Heterocyclus wie auch Substituenten an einem Carbocyclus können auch einen Ring bilden, es können also an ein Ringsystem weitere Ringe ankondensiert sein, so daß zum Beispiel cyclopenta-kondensierte, cyclohexa-kondensierte oder benzo-
- 5 kondensierte Ringe vorliegen können. Als Substituenten an einem substituierbaren Stickstoffatom eines Heterocyclus kommen insbesondere zum Beispiel unsubstituierte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylreste und arylsubstituierte Alkylreste, Arylreste, Acylreste wie CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, oder Sulfonylreste wie SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl in Betracht. Geeignete Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide oder als Quartärsalze
- 10 mit einem von einer physiologisch verträglichen Säure abgeleiteten Anion als Gegenion vorliegen. Pyridylreste können zum Beispiel als Pyridin-N-oxide vorliegen.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

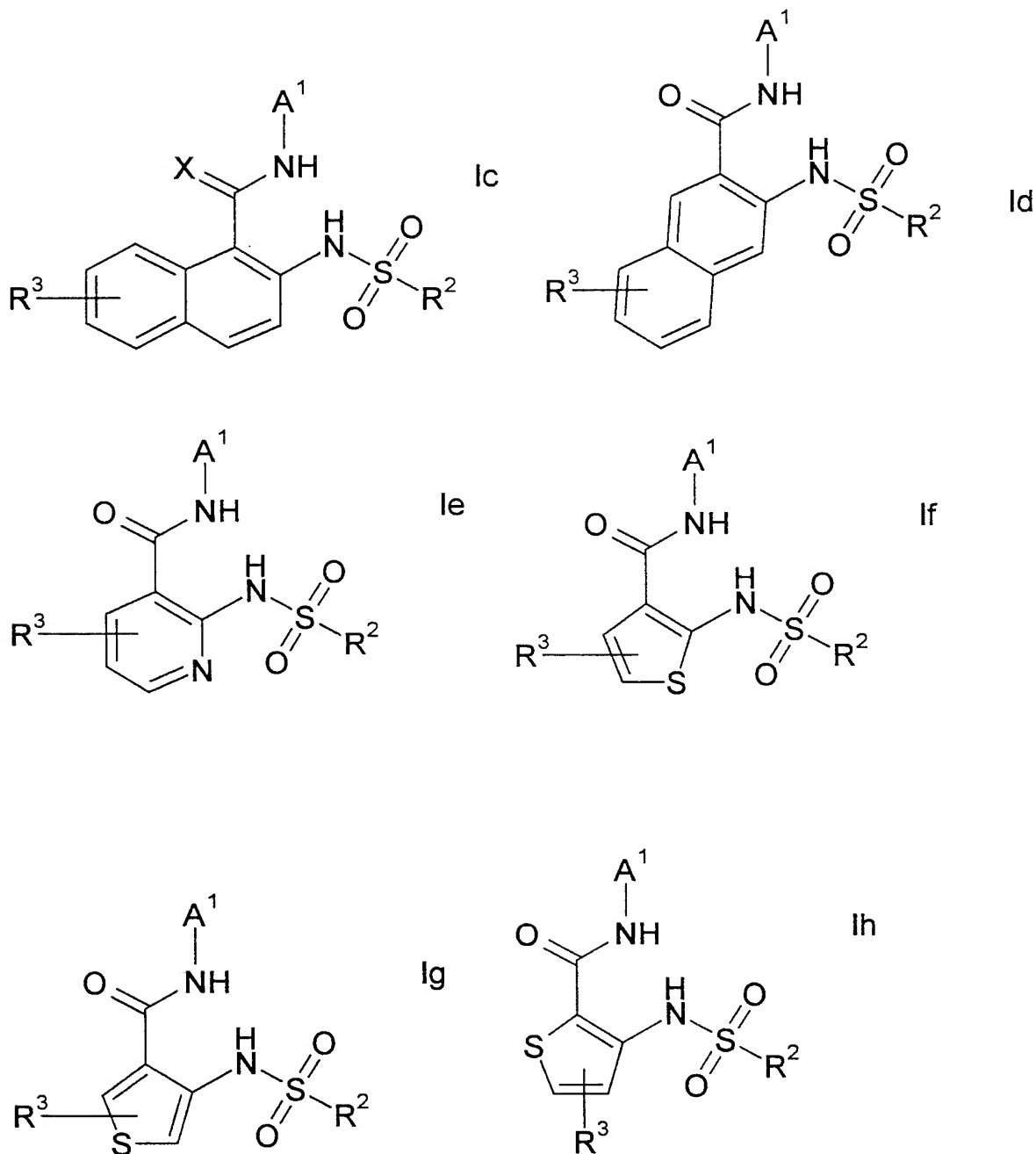
- 15 Ohne die vorliegende Erfindung einzuschränken, sind in den Formeln Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig und Ih Beispiele für Gruppen von erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen wiedergegeben, in denen A<sup>2</sup> in der Formel I spezifische Bedeutungen hat. In den Formeln Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig und Ih haben A<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben für die Formel I angegebenen Bedeutungen, die Zahl k in der Formel Ib steht für 1, 2, 3, 4
- 20 oder 5.



Ia



Ib



Die vorliegende Erfindung umfaßt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel I. In den Verbindungen der Formel I enthaltene Asymmetriezentren  
10 können alle unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration

aufweisen. Die Erfindung umfaßt alle möglichen Enantiomeren und Diastereomeren, ebenso Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere werden also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als

5 auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen von der Erfindung umfaßt. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie werden sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen in allen Verhältnissen von der Erfindung umfaßt. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann

10 gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines

15 Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

20 Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen, so umfaßt die Erfindung auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als

25 Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in

30 Form ihrer Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden, zum



Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoessäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine (Zwitterionen) zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen.

15

Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I wie zum Beispiel Ester, und Pro-Drugs und aktive Metabolite.

20

A<sup>1</sup> steht bevorzugt für Phenyl, Naphthyl oder bicyclisches Heteroaryl, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>1</sup> substituiert sein können. Für A<sup>1</sup> stehendes bicyclisches Heteroaryl ist besonders bevorzugt bicyclisches Heteroaryl mit 10 Ringgliedern, das bevorzugt ein oder zwei Stickstoffatome, insbesondere ein Stickstoffatom, als Ring-Heteroatome enthält. Ganz besonders bevorzugt ist für A<sup>1</sup> stehendes bicyclisches Heteroaryl ein vom Chinolin abgeleiteter Rest.

25

A<sup>2</sup> bildet bevorzugt zusammen mit den beiden die Gruppe R<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-NH und die Gruppe CO-NH tragenden Atomen einen aromatischen Ring, besonders bevorzugt einen Benzolring oder einen Thiophenring.

30

- A<sup>1</sup> kann unsubstituiert sein, das heißt nur Wasserstoffatome tragen, oder kann wie angegeben durch einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste R<sup>1</sup> substituiert sein. Bevorzugt ist ein substituierter
- 5 Rest A<sup>1</sup> durch einen, zwei oder drei, insbesondere einen oder zwei, Reste R<sup>1</sup> substituiert. Reste R<sup>1</sup> sind bevorzugt an Kohlenstoffatome in A<sup>1</sup> gebunden, die dem Kohlenstoffatom, das die Gruppe CO-NH trägt, nicht direkt nachbart sind. Steht A<sup>1</sup> für Phenyl, so stehen Reste R<sup>1</sup> besonders bevorzugt in meta-Position und/oder in para-Position, bezogen auf das Kohlenstoffatom, das die Gruppe CO-NH trägt. Trägt
- 10 ein für A<sup>1</sup> stehender Phenylrest einen Rest R<sup>1</sup>, so steht dieser in vielen Fällen besonders vorteilhaft in der para-Position. Trägt ein für A<sup>1</sup> stehender Phenylrest als Rest R<sup>1</sup> eine Trifluormethylgruppe, so steht diese bevorzugt in der meta-Position. Trägt ein für A<sup>1</sup> stehender Phenylrest zwei für Chlor stehende Reste R<sup>1</sup>, so stehen die beiden Chloratome bevorzugt in den Positionen 3 und 4.
- 15 Bevorzugte Reste R<sup>1</sup> sind Halogen, insbesondere Chlor, Trifluormethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, Carboxymethyl, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 5-gliedriges bis 7-gliedriges Heterocycl, -O-Aryl, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -CO-Aryl, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -N(CO-Aryl)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-Aryl, -N(SO<sub>2</sub>-Aryl)<sub>2</sub> und
- 20 -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, wobei alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup> substituiert sein können. In einer für R<sup>1</sup> stehenden Gruppe CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> bilden bevorzugt R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring, der zusätzlich zu dem die Gruppen R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> tragenden
- 25 Stickstoffatom noch ein oder mehrere weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der wie oben angegeben durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann. Eine Gruppe besonders bevorzugter Reste R<sup>1</sup> bilden die Reste Halogen, insbesondere Chlor, Trifluormethyl, -O-Aryl, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl,
- 30 und -NH-SO<sub>2</sub>-Aryl, wobei alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup> substituiert sein können. Eine weitere Gruppe besonders

bevorzugter Reste  $R^1$  bilden die Reste  $\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{CO-Aryl}$ ,  
-NH-CO-( $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ )-Alkyl, -NH-CO-Aryl,  $-\text{N}(\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{-Alkyl})_2$ ,  $-\text{N}(\text{CO-Aryl})_2$ ,  
-NH-SO<sub>2</sub>-( $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ )-Alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-Aryl,  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{-Aryl})_2$  und  $-\text{N}(\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{-Alkyl})_2$ ,  
wobei alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$   
5 substituiert sein können.

$R^2$  steht bevorzugt für Aryl, besonders bevorzugt für Phenyl oder 5-gliedriges oder 6-  
gliedriges Heteroaryl, wobei die Reste unsubstituiert oder wie oben angegeben  
substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt steht  $R^2$  für Phenyl, Thienyl  
10 oder Pyrazolyl, die alle jeweils durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene  
Reste aus der Reihe Halogen, CF<sub>3</sub> und ( $\text{C}_1-\text{C}_3$ )-Alkyl substituiert sein können.

Die für  $A^2$  stehenden Ringe können unsubstituiert sein, das heißt nur für Wasserstoff  
stehendes  $R^3$  tragen, oder wie angegeben substituiert sein, das heißt einen oder  
15 mehrere von Wasserstoff verschiedene Reste  $R^3$  tragen. Die anderen  
Substituentenpositionen am Ring  $A^2$ , die keinen von Wasserstoff verschiedenen  
Rest  $R^3$  tragen, tragen Wasserstoffatome. Trägt der Ring  $A^2$  einen oder mehrere  
Reste  $R^3$ , die von Wasserstoff verschieden sind, so trägt er bevorzugt einen oder  
zwei derartige Reste  $R^3$ , insbesondere einen derartigen Rest  $R^3$ . Derartige Reste  $R^3$   
20 stehen bevorzugt in solchen Positionen des Ringes  $A^2$ , die den Gruppen CO-NH und  
 $\text{R}^2\text{SO}_2\text{-NH}$  nicht direkt nachbart sind. Wenn  $A^2$  für einen gesättigten oder teilweise  
ungesättigten Carbocyclus steht, steht derartige  $R^3$  bevorzugt für ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )-Alkyl,  
insbesondere Methyl. Wenn  $A^2$  für einen aromatischen Ring steht, insbesondere  
wenn  $A^2$  für einen Benzolring steht, steht derartige  $R^3$  bevorzugt für ( $\text{C}_1-\text{C}_3$ )-  
25 Alkyl, Methoxy, Halogen oder CF<sub>3</sub>, besonders bevorzugt für Methyl oder Chlor.  
Wenn  $A^2$  für einen aromatischen Ring, insbesondere einen Benzolring, steht, ist es  
ganz besonders bevorzugt, wenn dieser als Substituenten ein Chloratom trägt, das  
heißt, wenn ein für Chlor stehender Rest  $R^3$  vorhanden ist und die anderen  
Substituentenpositionen am Benzolring Wasserstoffatome tragen. Wenn  $A^2$  für einen  
30 Benzolring steht, stehen von Wasserstoff verschiedene Reste  $R^3$  bevorzugt in den  
Positionen 4 und/oder 5. Ist nur ein derartiger Rest  $R^3$  an einem für  $A^2$  stehenden

Benzolring vorhanden, so steht dieser Rest bevorzugt in der Position 5 (bezogen auf die Gruppe CO-NH in der 1-Position).

Wenn eine Gruppe durch einen oder mehrere Reste  $R^4$  substituiert ist, so ist sie  
5 bevorzugt durch einen, zwei oder drei, insbesondere einen oder zwei, gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert.  $R^4$  steht bevorzugt für Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyloxy, Di- $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino oder Heteroaryl.

$R^5$  und  $R^6$  stehen bevorzugt unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $(C_1-C_9)$ -Alkyl,  
10  $-(C_1-C_3)$ -Alkyl-O- $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder 5-gliedriges oder 6-gliedriges Aryl oder bilden zusammen mit dem  $R^5$  und  $R^6$  tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der zusätzlich zu dem die Gruppen  $R^5$  und  $R^6$  tragenden Stickstoffatom noch ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N, O und S  
15 enthalten kann und der durch einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste wie oben angegeben substituiert sein kann, insbesondere durch Reste aus der Reihe  $(C_1-C_3)$ -Alkyl, 5-gliedriges Aryl und 6-gliedriges Aryl. Besonders bevorzugt bilden  $R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der  
20 zusätzlich zu dem die Gruppen  $R^5$  und  $R^6$  tragenden Stickstoffatom noch ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Reste wie oben angegeben substituiert sein kann, insbesondere durch  
25 Reste aus der Reihe  $(C_1-C_3)$ -Alkyl, 5-gliedriges Aryl und 6-gliedriges Aryl. Ganz besonders bevorzugt leitet sich ein solcher Ring, der von  $R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom gebildet wird, ab vom Morpholin, Thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 3,5-Dimethylmorpholin, cis-3,5-Dimethylmorpholin, 1-(Pyrimidin-2-yl)-piperazin, Piperidin-4-carbonsäureamid, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperazin, 1-Methylpiperazin, 1-Ethylpiperazin, von 1-Arylpiperazinen, vom Piperazin-1-carbonsäureethylester, Piperidin, 2-Methylpiperidin, 4-  
30 Hydroxypiperidin, vom 4-Oxopiperidin oder einem Ketal davon wie 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan, vom Tetrahydropyridin, Tetrahydropyrimidin, 1-

Methylhomopiperazin, Thiazolidin, Pyrrolin, 3-Hydroxypyrrolidin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder 2,3-Dihydro-1H-isoindol, wobei der Ring über das Ring-Stickstoffatom bzw. im Falle der Piperazinderivate über das nicht substituierte Ring-Stickstoffatom gebunden ist. Speziell bevorzugt leitet sich ein solcher Ring, der von  
5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom gebildet wird, ab vom Morpholin, Thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 3,5-Dimethylmorpholin, cis-3,5-Dimethylmorpholin, 1-(Pyrimidin-2-yl)-piperazin, Piperidin-4-carbonsäureamid, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder 2,3-Dihydro-1H-isoindol.

10

R<sup>8</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)amino oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl.

R<sup>9</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Acetyl.

15

Aryl bedeutet bevorzugt Phenyl oder Heteroaryl, insbesondere Phenyl oder 5-gliedriges oder 6-gliedriges Heteroaryl. Bevorzugte Substituenten in Arylresten sind Halogen, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Cyan, Nitro und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyloxy, besonders bevorzugte Substituenten sind CF<sub>3</sub>, Chlor, Methyl und Methoxy.

20

Heteroaryl steht bevorzugt für Reste, die sich von den Heteroaromaten Thiophen, Pyrazol, Thiazol, Oxazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin und Tetrazol ableiten.

25

Heterocyclyl steht bevorzugt für Reste, die sich von gesättigten Heterocyclen ableiten, insbesondere für Reste, die sich vom Pyrrolidin, Piperidin, von N-Alkylpiperazinen, vom Morpholin, von Dialkylmorpholinen, vom Thiomorpholin oder Tetrahydrofuran ableiten.

30

Wenn eine Gruppe S(O)<sub>n</sub> an ein Stickstoffatom gebunden ist, steht darin die Zahl n bevorzugt für 1 oder 2, besonders bevorzugt für 2.

Bevorzugte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I, in der einer oder mehrere der darin enthaltenen Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind. Auch von

5 allen bevorzugten Verbindungen der Formel I betrifft die vorliegende Erfindung alle ihre stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze. Eine Gruppe von bevorzugten Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung bilden zum Beispiel solche Verbindungen der Formel I, in der A<sup>1</sup> für Phenyl steht, das in der 4-Position einen Rest R<sup>1</sup> trägt; der

10 Ring A<sup>2</sup>, der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> tragen, für einen Benzolring oder einen Thiophenring steht; und R<sup>1</sup> für einen Substituenten aus der Reihe CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, CO-Aryl, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -N(CO-Aryl)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-Aryl, -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, und -N(SO<sub>2</sub>-Aryl)<sub>2</sub>, worin alle Alkylreste

15 durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup> substituiert sein können, steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

Verbindungen der Formel I können nach oder analog zu in der Literatur

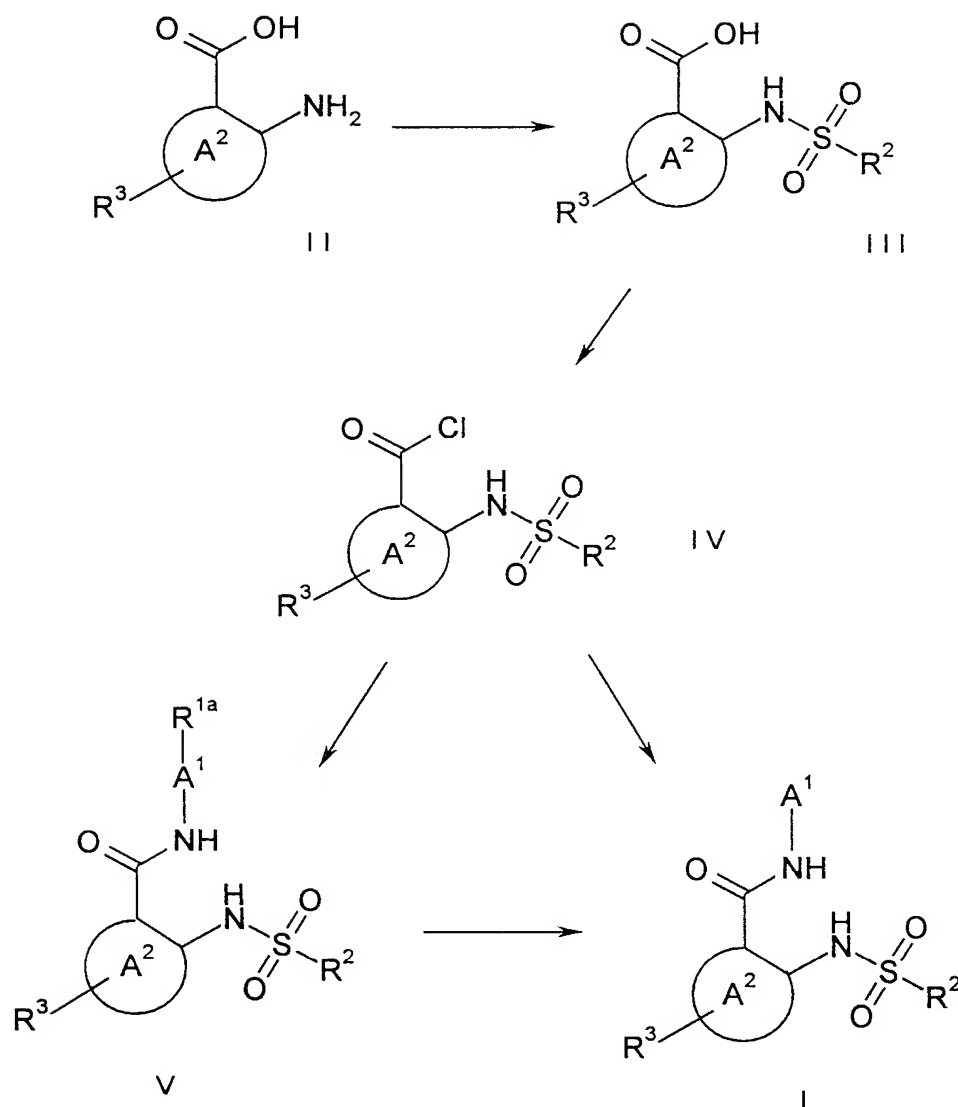
20 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Auf den entsprechenden Inhalt von Dokumenten, in denen bereits Verbindungen der Formel I beschrieben sind, zum Beispiel die DE-A-35 23 705 und ihre Äquivalenzen, wird hier ausdrücklich Bezug genommen. Der entsprechende Inhalt dieser Dokumente ist Bestandteil der vorliegenden Offenbarung. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I ist

25 zudem im folgenden erläutert.

Gemäß dem Schema 1 kann zunächst eine Aminocarbonsäure der Formel II in einem Lösungsmittel wie Wasser, Pyridin oder einem Ether in Gegenwart einer Base mit einem Sulfonylchlorid der Formel R<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-Cl oder einem Sulfonsäureanhydrid

30 umgesetzt werden. Als Base kommen anorganische Basen wie zum Beispiel

Schema 1



- 5 Natriumcarbonat oder organische Basen wie zum Beispiel Pyridin oder Triethylamin in Betracht. Die erhaltene Sulfonaminocarbonsäure der Formel III kann dann zum Beispiel durch Umsetzung mit einem Chlorierungsagens wie zum Beispiel Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid in einem inerten Lösungsmittel zu einem Säurechlorid der Formel IV aktiviert werden und dann mit
- 10 einem Arylamin umgesetzt werden. Die Aktivierung der Carbonsäuregruppe in der

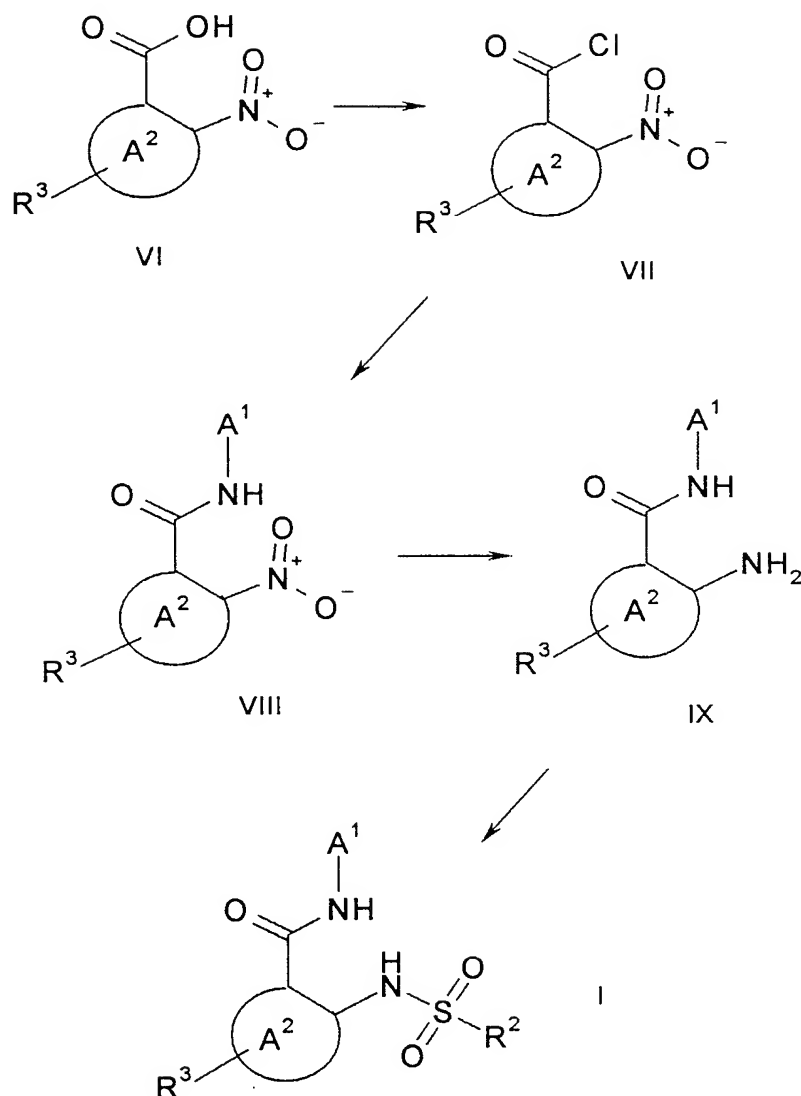
Verbindung der Formel III kann aber auch auf andere Art erfolgen, zum Beispiel durch eine der zahlreichen, dem Fachmann geläufigen Methoden, die in der Peptidchemie zur Knüpfung von Amidbindungen angewandt werden, zum Beispiel durch Überführung in ein gemischtes Anhydrid oder einen aktivierten Ester oder  
5 unter Verwendung eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid.

Die Umsetzung der aktivierten Sulfonylaminocarbonsäure mit einem Arylamin wird vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Pyridin, Tetrahydrofuran oder Toluol mit oder ohne Zusatz einer inerten Hilfsbase, zum Beispiel eines tertiärenamins oder von Pyridin, durchgeführt. Enthält das in die Umsetzung mit der  
10 aktivierten Carbonsäure eingesetzte Arylamin in der Gruppe  $A^1$  bereits den oder die gewünschten Substituenten  $R^1$ , hat das Arylamin also die Formel  $A^1-NH_2$ , worin die Gruppe  $A^1$  wie oben angegeben einen oder mehrere Substituenten  $R^1$  enthalten kann, so führt die Umsetzung direkt zum Endprodukt der Formel I. Die aktivierten Carbonsäuren können aber auch zunächst mit einem Arylamin der Formel  
15  $R^{1a}-A^1-NH_2$  umgesetzt werden, in der  $R^{1a}$  für Wasserstoff oder für eine oder mehrere der Gruppen  $R^1$  steht, die als Substituenten in  $A^1$  enthalten sein können, oder  $R^{1a}$  für eine oder mehrere Gruppen steht, die in Gruppen  $R^1$  gemäß der obigen Definition umgewandelt werden können. Beispielsweise kann  $R^{1a}$  für ein Wasserstoffatom stehen, das in einer elektrophilen Reaktion durch einen anderen Rest wie zum  
20 Beispiel ein Halogenatom oder eine Aldehydgruppe ersetzt wird, oder für eine Estergruppe, die in eine Amidgruppe überführt wird. Die Überführung des zunächst erhaltenen Reaktionsprodukts der Formel V in eine Verbindung der Formel I kann nach Standardverfahren erfolgen.

25 Verbindungen der Formel I können zum Beispiel auch dadurch erhalten werden, daß zunächst eine geeignet substituierte Nitrocarbonsäure der Formel VI aktiviert wird, zum Beispiel durch Überführung in das entsprechende Säurechlorid der Formel VII oder auf andere Art, und dann zum Beispiel mit einem substituierten Arylamin der Formel  $A^1-NH_2$  analog den oben beschriebenen Verfahren umgesetzt wird (siehe  
30 Schema 2). Bevor in den erhaltenen Nitro-Zwischenprodukten der Formel VIII die



Schema 2



5

Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert wird, kann die aktivierende Wirkung der Nitrogruppe auf den Ring  $A^2$  ausgenutzt werden und ein geeigneter Rest  $R^3$ , zum Beispiel ein Halogenatom, durch Umsetzung mit einem Nucleophil, zum Beispiel einem Amin, durch einen anderen Rest  $R^3$  ausgetauscht werden. Die Reduktion der

10 Nitrogruppe zur Aminogruppe kann beispielsweise durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetall-Katalysators oder vorzugsweise in Gegenwart von

- Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Eisessig oder ethanolischer Salzsäure erfolgen, oder durch Reduktion mit einem unedlen Metall wie Zinn, Zink oder Eisen in Gegenwart von Säure. Die Reduktion kann beispielsweise auch mit Zinn-(II)-chlorid oder durch Reaktion mit Natriumdithionit, vorteilhaft zum Beispiel in
- 5 einem Gemisch von Methanol, Tetrahydrofuran und Wasser als Lösungsmittel, vorgenommen werden. Die Sulfonylierung der Aminogruppe in dem Reduktionsprodukt der Formel IX mit einem aktivierten Sulfonsäurederivat analog den oben beschriebenen Reaktionen, zum Beispiel mit einem Sulfonsäurechlorid in Gegenwart von Pyridin, ergibt schließlich die Verbindung der Formel I. An Stelle
- 10 eines Arylamins der Formel  $A^1-NH_2$  kann auch wiederum ein Arylamin der Formel  $R^{1a}-A^1-NH_2$  eingesetzt werden, in der  $R^{1a}$  die oben angegebene Bedeutung hat, und die Gruppe oder die Gruppen  $R^{1a}$  dann anschließend in die Gruppe oder die Gruppen  $R^1$  überführt werden.
- 15 Alle Reaktionen zur Synthese der Verbindungen der Formel I sind dem Fachmann an sich wohlbekannt und können unter Standardbedingungen durchgeführt werden. Nähere Angaben dazu finden sich zum Beispiel in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, oder Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Je nach den Gegebenheiten des Einzelfalls kann es bei der
- 20 Synthese der Verbindungen der Formel I zur Vermeidung von Nebenreaktionen auch vorteilhaft oder notwendig sein, bestimmte funktionelle Gruppen vorübergehend durch die Einführung von Schutzgruppen zu blockieren und später dann wieder freizusetzen oder funktionelle Gruppen zunächst in Form von Vorstufen einzusetzen, aus denen in einem späteren Schritt dann die gewünschte funktionelle
- 25 Gruppe erzeugt wird. Solche Synthesestrategien und die für den Einzelfall geeigneten Schutzgruppen oder Vorstufen sind dem Fachmann bekannt. Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können gegebenenfalls nach üblichen Reinigungsmethoden, zum Beispiel durch Umkristallisation oder Chromatographie, gereinigt werden. Die Ausgangsverbindungen für die Herstellung der Verbindungen
- 30 der Formel I sind käuflich erhältlich oder können nach oder analog zu Literaturvorschriften hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I bewirken über die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) eine Erhöhung der cGMP-Konzentration und sind deshalb wertvolle Agenzien zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einem niedrigen oder erniedrigten cGMP-Spiegel verbunden sind oder durch einen solchen verursacht werden oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Erhöhung oder Normalisierung des vorhandenen cGMP-Spiegels angestrebt wird. Die Aktivierung der sGC durch die Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in dem unten beschriebenen Aktivitätsassay untersucht werden.

10

Krankheiten und pathologische Zustände, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind oder bei denen eine Erhöhung oder Normalisierung des cGMP-Spiegels angestrebt wird und zu deren Therapie und Prophylaxe Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, oder zum Beispiel erektile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes. Verbindungen der Formel I können darüber hinaus eingesetzt werden bei der Therapie der Leberzirrhose sowie zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung. Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, bei erektiler Dysfunktion oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung eingesetzt.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder zusammen mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist

30

daher insbesondere auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheitsbilder sowie die Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Erhöhung oder Normalisierung eines

- 5 gestörten cGMP-Haushalts. Ebenso ist Gegenstand der Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase, ihre Verwendung zur Therapie oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Erhöhung oder Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts.

10

Arzneimittel gemäß der vorliegenden Erfindung können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatine kapseln, wäßrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von

- 15 Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum Beispiel die perkutane oder topische Applikation, zum Beispiel in Form von Salben, Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen
- 20 Systemen, oder die inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

- 25 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Medikamente kann nach den bekannten Standardverfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate erfolgen. Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen oder Hilfsstoffen und, wenn
- 30 gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete Verabreichungsform bzw.

Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann. Die pharmazeutischen Präparate enthalten eine therapeutisch oder prophylaktisch wirksame Dosis der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze, die normalerweise 0.5  
5 bis 90 Gewichtsprozent des pharmazeutischen Präparats ausmacht.

Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, etc. verwenden. Trägerstoffe  
10 für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halb feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker,  
15 Glucose, Mannit, pflanzliche Öle etc. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure  
20 und Milchsäure.

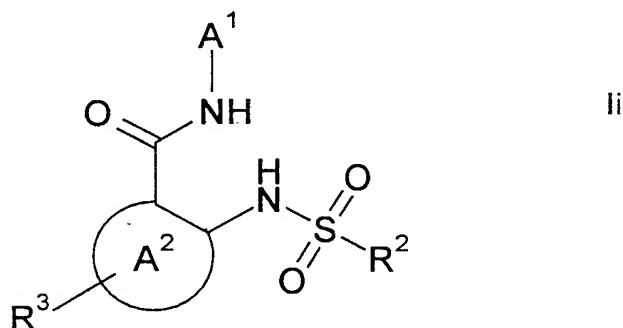
Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch übliche Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-,  
25 Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien.

30 Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich

- für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen,
- 5 davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden. Im allgemeinen ist eine Tagesdosis von etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0.3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung der
- 10 angestrebten Wirkung angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.
- 15 Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0.2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze.

- Die Verbindungen der Formel I aktivieren die lösliche Guanylatcyclase, vornehmlich
- 20 durch Bindung in der Häm-Bindungstasche des Enzyms. Aufgrund dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Beeinflussung der Guanylatcyclase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke,
- 25 zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zellproben oder Gewebeproben. Ferner können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, wie bereits oben angesprochen, als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen.
- 30 Neben bereits bekannten Verbindungen umfaßt die Formel I mit der obigen allgemeinen Definition der Reste auch Verbindungen, die noch nicht beschrieben

sind. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die noch nicht bekannten Verbindungen der Formel I als solche. Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch Verbindungen der Formel II,



in der

A¹ für einen Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl und Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R¹ substituiert sein können;

der Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring, einen Naphthalinring, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen Carbocyclus, einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, oder einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, steht;

R¹ für Halogen, Aryl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NR⁵R⁶, CN, CO-NR⁵R⁶, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl und (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann,

steht;

$R^2$  für Aryl, Heterocyclyl oder  $NR^5R^6$  steht;

$R^3$  für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe

- 5 Halogen,  $CF_3$ , OH,  $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-O$ -Aryl, SH,  $-S-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-S$ -Aryl,  $(C_1-C_3)$ -Alkylendioxy, CN,  $NO_2$ ,  $NR^8R^9$ ,  $CO-NR^5R^6$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl,  $S(O)_n-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $S(O)_n$ -Aryl,  $S(O)_n-NR^5R^6$  und  $(C_1-C_7)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert sein kann, steht;

10

$R^4$  für Fluor, OH,  $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-O$ -Aryl, SH,  $-S-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-S$ -Aryl,  $-P(O)(O-(C_1-C_5)-Alkyl)_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ , CN,  $NR^8R^9$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl oder Oxo steht;

15

$R^5$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten  $R^4$  und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl, Heterocyclyl,  $CO-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $CO$ -Aryl,  $CO$ -Heterocyclyl,  $SO_2-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $SO_2$ -Aryl oder  $SO_2$ -Heterocyclyl steht;

20

$R^6$  unabhängig von  $R^5$  eine der für  $R^5$  angegebenen Bedeutungen hat, oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich zu dem die Gruppen  $R^5$  und  $R^6$  tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere

25

weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Reihe Fluor,

$(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $(C_1-C_3)$ -Hydroxyalkyl,  $-(C_1-C_3)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Aryl,  $CF_3$ , OH,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $-O$ -Aryl,  $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $(C_2-C_3)$ -Alkylendioxy,  $NR^8R^9$ , CN,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, CHO,  $CO-(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $S(O)_n-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $S(O)_n-NH_2$ ,  $S(O)_n-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $S(O)_n-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ , Oxo,  $-(CH_2)_m-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl und

30



$-(CH_2)_m-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten  
 $-(CH_2)_m-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung  
 verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom  
 einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und  
 5 den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom  
 oder eine Gruppe  $NR^5$  als Ringglied enthalten kann;

$R^7$  für OH,  $-O-(C_1-C_7)-Alkyl$ ,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_4)-Alkyl$  oder  $-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  steht,  
 wobei in dem Substituenten  $N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine  
 10 Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden  
 Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem  
 Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom,  
 ein Schwefelatom oder eine Gruppe  $NR^5$  als Ringglied enthalten kann;

$R^8$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_7)-Alkyl$ , das durch einen oder mehrere gleiche oder  
 verschiedene Substituenten aus der Reihe OH,  $-O-(C_1-C_5)-Alkyl$ ,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_4)-$   
 Alkyl und  $-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  substituiert sein kann, steht, wobei in dem Substituenten  
 $N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein  
 können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-  
 20 gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den  
 Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder  
 eine Gruppe  $NR^5$  als Ringglied enthalten kann;

$R^9$  unabhängig von  $R^8$  eine der Bedeutungen von  $R^8$  hat oder für  $CO-(C_1-C_4)-Alkyl$   
 25 steht;

Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere  
 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen,  $(C_1-C_5)-Alkyl$ ,  
 Phenyl, Toly,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH,  $-O-(C_1-C_5)-Alkyl$ ,  $-O-(C_2-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_3)-Alkyl$ ,  $(C_1-$   
 30  $C_2)-Alkylendioxy$ ,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_3)-Alkyl$ ,  $-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ ,  $NH-CHO$ ,  $-NH-CO-(C_1-$   
 $C_5)-Alkyl$ , CN,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH-(C_1-C_3)-Alkyl$ ,  $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-$

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-Phenyl, S(O)<sub>n</sub>-Tolyl, S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl und S(O)<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, substituiert sein können;

- 5 Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;
- 10 Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, COOH und CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;
- 15

n für 0, 1 oder 2 steht;

- 20 m für 2, 3 oder 4 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

- 25 wobei Verbindungen der Formel II ausgeschlossen sind,

- a) in der gleichzeitig A<sup>1</sup> für Phenyl steht, A<sup>2</sup> zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet und R<sup>1</sup> für Reste aus der Reihe Halogen, Phenylxy, Naphthylxy, 1,3-Benzthiazol-2-ylxy, Pyrimidin-4-ylxy und Pyrimidin-6-ylxy, die alle unsubstituiert oder substituiert sein können, steht;
- 30

b) oder in der  $A^1$  oder  $R^2$  für 2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl steht;

c) oder in der  $A^1$  für 2-Hydroxy-phenyl, 2-Ethoxycarbonylmethoxy-phenyl, 2-Carboxy-  
5 phenyl, 2-Carboxyalkyl-phenyl oder 2-Carbamoyl-phenyl steht;

d) oder in der gleichzeitig der Ring  $R^3-A^2$  zusammen mit den die Gruppen CO-NH  
und  $R^2SO_2-NH$  tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet, der in der 5-  
Position durch Nitro oder Brom oder Chlor substituiert ist oder in den Positionen 5  
10 und 6 durch zwei Chloratome substituiert ist,  $R^2$  für 4-Chlorphenyl steht und  $A^1$  für  
3-Trifluormethyl-phenyl steht;

e) oder in der der Ring  $R^3-A^2$  zusammen mit den die Gruppen CO-NH und  $R^2SO_2-NH$   
tragenden Kohlenstoffatomen einen Indolring, an dem die Sulfonylaminogruppe in  
15 der 2-Position steht, einen 5-Aminopyrazolring, an dem die Sulfonylaminogruppe in  
3-Position steht, einen 4-Hydroxychinolinring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 2-  
Position steht, einen Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinring, an dem die Sulfonylaminogruppe  
in 2-Position steht, oder einen Cyclohexanring bildet;

20 f) oder in der gleichzeitig der Ring  $R^3-A^2$  zusammen mit den die Gruppen CO-NH  
und  $R^2SO_2-NH$  tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet,  $R^2$  für 4-Tolyl  
steht und  $A^1$  für 4-Pyridyl steht.

Alle Erläuterungen, die zu den Verbindungen der Formel I mit der zugehörigen,  
25 eingangs gegebenen Definition der Substituenten gemacht wurden, gelten  
entsprechend für die Verbindungen der Formel II mit der vorstehenden Definition der  
Substituenten. Dies trifft beispielsweise zu für die Tatsache, daß Gruppen und  
Substituenten, die mehrfach vorkommen, alle unabhängig voneinander sind, oder für  
alle Erläuterungen zu Alkylgruppen, Arylgruppen, heterocyclischen Resten,  
30 möglichen Substituenten, Salzen, Isomeren, Tautomeren, etc. Die vorliegende  
Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel II, die sich wegen

geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Synthesen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen. Wie in den Verbindungen der Formel I kann auch in den Verbindungen der Formel II der Ring A<sup>2</sup> beispielsweise die in den Formeln Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig und Ih dargestellten Bedeutungen haben, soweit diese in der Definition der Substituenten in der Formel II nicht ausgeschlossen sind.

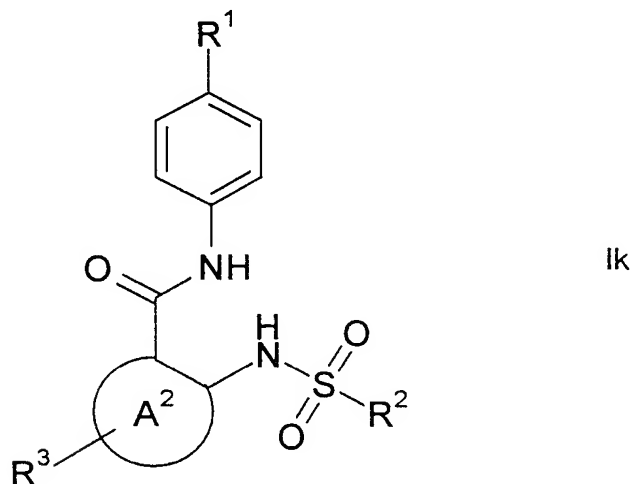
Auch alle bevorzugten Bedeutungen für die Reste in der Formel I gelten entsprechend für die Reste in der Formel II. Ebenso sind bevorzugte Verbindungen der Formel II solche Verbindungen, in denen einer oder mehrere der Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind. Eine Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel II bilden zum Beispiel solche Verbindungen, in denen A<sup>1</sup> für Phenyl steht, das in der 4-Position einen Rest R<sup>1</sup> trägt; der Ring A<sup>2</sup>, der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> tragen, für einen Benzolring oder einen Thiophenring steht; und R<sup>1</sup> für einen Substituenten aus der Reihe CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, CO-Aryl, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -N(CO-Aryl)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-Aryl, -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, und -N(SO<sub>2</sub>-Aryl)<sub>2</sub>, worin alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup> substituiert sein können, steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

25

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch bestimmte Verbindungen der Formel I als solche, in der der Ring A<sup>2</sup>, der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO<sub>2</sub>R tragen, keine weiteren Substituenten trägt, das heißt Verbindungen der Formel I, in der R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht. In diesen Verbindungen haben A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> bevorzugt die Bedeutungen, die vorstehend für

30

die bevorzugten Verbindungen der Formel II angegeben sind. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch die Verbindungen der Formel Ik,



5

in der

der Ring A<sup>2</sup>, der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> tragen, für einen Benzolring oder einen Thiophenring steht;

- 10 R<sup>1</sup> für einen Substituenten aus der Reihe CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, CO-Aryl, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -N(CO-Aryl)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-Aryl, -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, und -N(SO<sub>2</sub>-Aryl)<sub>2</sub>, worin alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup> substituiert sein können, steht;

15

R<sup>2</sup> für Aryl, Heterocyclyl oder NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> steht;

- R<sup>3</sup> für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl-R<sup>7</sup>, -O-Aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl-R<sup>7</sup>, -S-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Heterocyclyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-Aryl,
- 20

$S(O)_n-NR^5R^6$  und  $(C_1-C_7)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert sein kann, steht;

$R^4$  für Fluor, OH,  $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-O$ -Aryl, SH,  $-S-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-S$ -Aryl,  $-P(O)(O-(C_1-C_5)$ -Alkyl) $_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ , CN,  $NR^8R^9$ , CO-NH $_2$ , CO-NH- $(C_1-C_3)$ -Alkyl, CO-N( $(C_1-C_3)$ -Alkyl) $_2$ , COOH, CO-O- $(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl oder Oxo steht;

$R^5$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten  $R^4$  und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl, Heterocyclyl, CO- $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, CO-Aryl, CO-Heterocyclyl, SO $_2$ - $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, SO $_2$ -Aryl oder SO $_2$ -Heterocyclyl steht;

$R^6$  unabhängig von  $R^5$  eine der für  $R^5$  angegebenen Bedeutungen hat, oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich zu dem die Gruppen  $R^5$  und  $R^6$  tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,  $(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $(C_1-C_3)$ -Hydroxyalkyl,  $-(C_1-C_3)$ -Alkyl-O- $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Aryl, CF $_3$ , OH,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $-O$ -Aryl,  $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl-O- $(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $(C_2-C_3)$ -Alkylendioxy,  $NR^8R^9$ , CN, CO-NH $_2$ , CO-NH- $(C_1-C_3)$ -Alkyl, CO-N( $(C_1-C_3)$ -Alkyl) $_2$ , COOH, CO-O- $(C_1-C_5)$ -Alkyl, CHO, CO- $(C_1-C_5)$ -Alkyl, S(O) $_n$ - $(C_1-C_4)$ -Alkyl, S(O) $_n$ -NH $_2$ , S(O) $_n$ -NH- $(C_1-C_3)$ -Alkyl, S(O) $_n$ -N( $(C_1-C_3)$ -Alkyl) $_2$ , Oxo,  $-(CH_2)_m$ -NH $_2$ ,  $-(CH_2)_m$ -NH- $(C_1-C_4)$ -Alkyl und  $-(CH_2)_m$ -N( $(C_1-C_4)$ -Alkyl) $_2$  substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten  $-(CH_2)_m$ -N( $(C_1-C_4)$ -Alkyl) $_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR $^5$  als Ringglied enthalten kann;

$R^7$  für OH,  $-O-(C_1-C_7)-\text{Alkyl}$ ,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_4)-\text{Alkyl}$  oder  $-N((C_1-C_4)-\text{Alkyl})_2$  steht, wobei in dem Substituenten  $N((C_1-C_4)-\text{Alkyl})_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem

5 Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  $NR^5$  als Ringglied enthalten kann;

$R^8$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_7)-\text{Alkyl}$ , das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe OH,  $-O-(C_1-C_5)-\text{Alkyl}$ ,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_4)-\text{Alkyl}$  und  $-N((C_1-C_4)-\text{Alkyl})_2$  substituiert sein kann, steht, wobei in dem Substituenten  $N((C_1-C_4)-\text{Alkyl})_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder

15 eine Gruppe  $NR^5$  als Ringglied enthalten kann;

$R^9$  unabhängig von  $R^8$  eine der Bedeutungen von  $R^8$  hat oder für  $CO-(C_1-C_4)-\text{Alkyl}$  steht;

20 Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen,  $(C_1-C_5)-\text{Alkyl}$ , Phenyl, Toly,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH,  $-O-(C_1-C_5)-\text{Alkyl}$ ,  $-O-(C_2-C_4)-\text{Alkyl}-O-(C_1-C_3)-\text{Alkyl}$ ,  $(C_1-C_2)-\text{Alkylendioxy}$ ,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_3)-\text{Alkyl}$ ,  $-N((C_1-C_3)-\text{Alkyl})_2$ ,  $NH-CHO$ ,  $-NH-CO-(C_1-C_5)-\text{Alkyl}$ , CN,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH-(C_1-C_3)-\text{Alkyl}$ ,  $CO-N((C_1-C_3)-\text{Alkyl})_2$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-$

25  $(C_1-C_5)-\text{Alkyl}$ , Heterocyclyl, CHO,  $CO-(C_1-C_5)-\text{Alkyl}$ ,  $S(O)_n-(C_1-C_4)-\text{Alkyl}$ ,  $S(O)_n$ -Phenyl,  $S(O)_n$ -Toly,  $S(O)_2-NH_2$ ,  $S(O)_2-NH-(C_1-C_3)-\text{Alkyl}$  und  $S(O)_2-N((C_1-C_3)-\text{Alkyl})_2$ , substituiert sein können;

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen

30 aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen

aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen  
5 bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein  
oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch  
einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>)-Alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
10 Alkyl)<sub>2</sub>, COOH und CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 2, 3 oder 4 steht;

15

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen,  
und ihre physiologisch verträglichen Salze.

Alle Erläuterungen, die zu den Verbindungen der Formel I mit der zugehörigen,  
20 eingangs gegebenen Definition der Substituenten gemacht wurden, gelten, soweit  
anwendbar, entsprechend auch für die Verbindungen der Formel Ik mit der  
vorstehenden Definition der Substituenten. Dies trifft beispielsweise zu für die  
Tatsache, daß Gruppen und Substituenten, die mehrfach vorkommen, alle  
unabhängig voneinander sind, oder für alle Erläuterungen zu Alkylgruppen,  
25 Arylgruppen, heterocyclischen Resten, möglichen Substituenten, Salzen, Isomeren,  
Tautomeren, etc. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der  
Verbindungen der Formel Ik, die sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit  
nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als  
Zwischenprodukte für chemische Synthesen oder für die Herstellung physiologisch  
30 verträglicher Salze in Betracht kommen. Wie in den Verbindungen der Formel I kann  
auch in den Verbindungen der Formel Ik der Ring A<sup>2</sup> beispielsweise die in den



Formeln Ia, If, Ig und Ih dargestellten Bedeutungen haben. Auch alle bevorzugten Bedeutungen für die Reste in der Formel I gelten entsprechend für die Reste in der Formel Ik. Ebenso sind bevorzugte Verbindungen der Formel Ik solche Verbindungen, in denen einer oder mehrere der Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind.

Weiterhin gelten die obigen Angaben zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und zu ihren biologischen Eigenschaften und zu ihrer Verwendung sowie zu sie enthaltenden pharmazeutischen Präparaten naturgemäß auch für die Verbindungen der Formeln Ii und Ik. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der vorstehend definierten Verbindungen der Formeln Ii und Ik nach den oben beschriebenen Syntheseverfahren, die Verbindungen der Formeln Ii und Ik und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel und pharmazeutische Präparate, die eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formeln Ii oder Ik oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon als aktiven Bestandteil neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten.

Die nachfolgenden Beispielverbindungen, die nach oder analog zu in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt wurden, erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

## Beispiele

- 1) 2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 169 °C
- 2) 5-Brom-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

Schmp.: 220 °C

- 3) 2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-naphthyl)-benzamid  
Schmp.: 189 °C
- 4) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 216 °C
- 5) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-phenoxy-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 205 °C
- 6) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(4-chlor-phenoxy)-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 207 °C
- 7) 2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-phenoxy-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 143 °C
- 8) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,4-dichlor-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 244 °C
- 9) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-brom-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 210 °C
- 10) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-chlor-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 228 °C
- 11) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-methoxy-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 190 °C
- 12) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-naphthyl)-benzamid  
Schmp.: 211 °C
- 13) 5-Chlor-2-(4-fluor-phenylsulfonylamino)-N-(3,5-dichlor-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 250 °C
- 14) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäureethylester

Schmp.: 185 °C

- 15) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(bis-methylsulfonyl-amino)-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 235 °C
- 16) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-isopropyl-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 188 °C
- 17) 5-Chlor-2-(3-chlor-4-methoxy-phenylsulfonylamino)-N-(4-fluor-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 188 °C
- 18) 2-Chlor-5-(5-chlor-2-(3,4-dichlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäureethylester  
Schmp.: 202 °C
- 19) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-chlor-4-(4-chlor-naphthalin-1-yloxy)-phenyl)-benzamid
- 20) 2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)-5-chlor-N-(4-tert-butyl-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 91 °C
- 21) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(morpholin-4-yl)-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 228.5 °C
- 22) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(phenylamino)-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 192.5 C
- 23) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(benzyl-oxy)-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 191 °C
- 24) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-acetyl-phenyl)-benzamid  
Schmp.: 226 °C
- 25) 2-Phenylsulfonylamino-5-chlor-N-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-benzamid

Schmp.: 218 °C

- 26) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(5-methyl-pyrazin-3-yl)-benzamid

Schmp.: 248 °C

- 27) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-(2-thienyl)-pyrazol-5-yl)-benzamid

Schmp.: 117 °C

- 28) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

Schmp.: 182.5 °C

- 29) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

Schmp.: 164.5 °C

- 30) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

Schmp.: 182 °C

- 31) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-methoxy-phenyl)-benzamid

Schmp.: 163.5 °C

- 32) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzamid

Schmp.: 74.5 °C

- 33) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl)-benzamid

- 34) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-benzamid

- 35) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(1H-indol-5-yl)-benzamid

- 36) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(chinolin-8-yl)-benzamid

- 37) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)-benzamid

- 38) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(isochinolin-5-yl)-benzamid
- 39) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-ethoxy-2-nitro-phenyl)-benzamid
- 40) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methoxy-5-nitro-phenyl)-benzamid
- 41) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2,5-dimethoxy-4-nitro-phenyl)-benzamid
- 42) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methoxy-4-nitro-phenyl)-benzamid
- 43) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-cyan-phenyl)-benzamid
- 44) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-cyan-2,3,5,6-tetrafluor-phenyl)-benzamid
- 45) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzamid
- 46) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-cyan-phenyl)-benzamid
- 47) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-benzoylamino-5-chlor-2-methyl-phenyl)-benzamid
- 48) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-(1-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzamid
- 49) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-cyan-phenyl)-benzamid
- 50) N-(2-Benzoyl-4-chlor-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 51) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-diethylamino-phenyl)-benzamid
- 52) N-(4-Butoxy-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 53) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-hexyloxy-phenyl)-benzamid

- 54) (4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzyl)-phosphonsäurediethylester
- 55) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-pentyl-phenyl)-benzamid
- 56) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-benzamid
- 57) 2-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoylamino)-pentandisäurediethylester
- 58) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methoxy-dibenzofuran-3-yl)-benzamid
- 59) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäurebutylester
- 60) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-phenoxy-phenyl)-benzamid
- 61) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-phenoxy-phenyl)-benzamid
- 62) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-hydroxy-biphenyl-3-yl)-benzamid
- 63) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-hydroxy-2-nitro-phenyl)-benzamid
- 64) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-benzamid
- 65) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(5-hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-benzamid
- 66) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(4-methyl-phenyl-sulfonylamino)-phenyl)-benzamid
- 67) 2-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäure
- 68) (4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-

carbaminsäure-tert-butylester

- 69) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,4,5-trifluor-phenyl)-benzamid
- 70) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-yl)-benzamid
- 71) 3-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäure
- 72) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäure-(2-diethylaminoethyl)-ester
- 73) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-oxo-4-trifluormethyl-2H-chromen-7-yl)-benzamid
- 74) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-hydroxymethyl-4-methyl-phenyl)-benzamid
- 75) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(pyrrol-1-yl)-phenyl)-benzamid
- 76) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-benzamid
- 77) 3-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäureethylester
- 78) N-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 79) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-chlor-4-cyan-phenyl)-benzamid
- 80) 2-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester
- 81) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-nitro-phenyl)-benzamid
- 82) 3-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäuremethylester
- 83) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(morpholin-4-yl)-5-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

- 84) N-(1H-Benzotriazol-5-yl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 85) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-methoxymethyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)-benzamid
- 86) N-(2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 87) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(N-phenylcarbamoyl)-phenyl)-benzamid
- 88) N-(3-Benzoyl-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 89) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-2-methoxy-benzoesäuremethylester
- 90) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-carbamoyl-phenyl)-benzamid
- 91) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-carbamoyl-phenyl)-benzamid
- 92) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-carbamoyl-2-methoxy-phenyl)-benzamid
- 93) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenyl)-benzamid
- 94) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2,5-diethoxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl)-benzamid
- 95) N-(3-Acetylamino-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 96) 3-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-acrylsäure
- 97) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(cyan-phenyl-methyl)-phenyl)-benzamid
- 98) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-phenyl)-benzamid



- 99) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(2,4-dichlor-phenoxy)-phenyl)-benzamid
- 100) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-benzamid
- 101) N-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-oxalsäureamid
- 102) (4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoylamino)-essigsäure
- 103) (4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-essigsäure
- 104) 3-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoylamino)-propionsäure
- 105) (4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzyl)-phosphonsäure
- 106) 4-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-buttersäure
- 107) 2-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoylamino)-pentandisäure
- 108) (3-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-essigsäure
- 109) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(1H-indazol-6-yl)-benzamid
- 110) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(chinolin-5-yl)-benzamid
- 111) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(chinolin-6-yl)-benzamid

## Pharmakologische Untersuchungen

### 1) Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase

- 5 Die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Pyrophosphat katalysiert, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit Hilfe eines Enzym-Immuno-Assays (EIA) der Firma Amersham quantifiziert. Dazu wurden die Prüfsubstanzen zunächst mit sGC in Mikrotiterplatten inkubiert und dann
- 10 die Menge des entstandenen cGMP bestimmt.

- Die eingesetzte sGC war aus Rinderlunge isoliert worden (siehe Methods in Enzymology, Band 195, S. 377). Die Testlösungen (100 µl pro well) enthielten 50 mM Triethanolamin(TEA)-Puffer (pH 7.5), 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 3 mM reduziertes Glutathion
- 15 (GSH), 0.1 mM GTP, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX), geeignet verdünnte Enzymlösung sowie die Prüfsubstanz bzw. bei den Kontrollversuchen Lösungsmittel. Die Prüfsubstanzen wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und die Lösung mit DMSO/Wasser verdünnt, so daß die Endkonzentration c an Prüfsubstanz im
- 20 Testansatz den unten angegebenen Wert hatte. Die DMSO-Konzentration im Testansatz betrug 5 % (v/v). Die Reaktion wurde durch Zugabe der sGC gestartet. Der Reaktionsmix wurde für 15 bis 20 Minuten bei 37 °C inkubiert und dann durch Eiskühlung und Zugabe des Stop-Reagenz (50 mM EDTA, pH 8.0) gestoppt. Ein Aliquot von 50 µl wurde entnommen und zur Bestimmung des cGMP-Gehaltes mit dem Acetylierungs-Protokoll des Amersham-cGMP-EIA-Kits eingesetzt. Die
- 25 Absorption der Proben wurde bei 450 nm (Referenz Wellenlänge 620 nm) in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen. Die cGMP-Konzentration wurde über eine Eichkurve ermittelt, die unter denselben Versuchsbedingungen erhalten wurde. Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird angegeben als n-fache Stimulation der basalen Enzymaktivität, die bei den Kontrollversuchen (mit
- 30 Lösungsmittel statt Prüfsubstanz) gefunden wurde (berechnet nach der Formel  $n\text{-fache Stimulierung} = [\text{cGMP}]_{\text{Prüfsubstanz}} / [\text{cGMP}]_{\text{Kontrolle}}$  ).

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

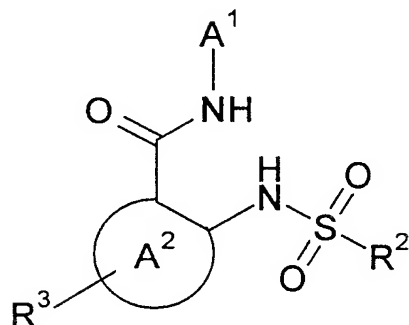
Verbindung des Beispiels Nr.	Konzentration c ( $\mu$ M)	n-fache Stimulation
1	100	3.6
2	100	9.2
3	100	2
4	25	5.5
5	10	9.3
6	100	4.2
7	100	2.8
8	10	5.3
9	100	1.6
10	100	1.7
11	100	1.8
12	25	2.8
13	100	1.8
14	100	1.7
15	10	9.9
16	100	4.1
17	100	2
18	100	3.2

Verbindung des Beispiels Nr.	Konzentration c ( $\mu$ M)	n-fache Stimulation
19	100	26.3
21	50	8
23	25	2.2
24	50	2.4
25	50	2.4
33	50	3.8
93	50	1.5
97	12.5	4.9
102	50	1.7
108	50	2.5
111	50	6.1

## Patentansprüche

## 1. Verwendung von Verbindungen der Formel I,

5



I

in der

A<sup>1</sup> für einen Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl und Heteroaryl steht, die alle  
 10 durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>1</sup> substituiert sein  
 können;

der Ring A<sup>2</sup>, der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und  
 NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> tragen, für einen Benzolring, einen Naphthalinring, einen gesättigten oder  
 15 teilweise ungesättigten 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen Carbocyclus, einen gesättigten,  
 teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen 5-gliedrigen bis 7-  
 gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N,  
 O und S enthält, oder einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen  
 bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-  
 20 Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, steht;

R<sup>1</sup> für Halogen, Aryl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-  
 Alkyl, -O-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-  
 Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, CO-Aryl oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, das

durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert sein kann, steht;

$R^2$  für Aryl, Heterocyclyl,  $NR^5R^6$  oder für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, das durch einen oder  
5 mehrere gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert sein kann, steht;

$R^3$  für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen,  $CF_3$ , OH,  $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-O$ -Aryl, SH,  $-S-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-S$ -Aryl,  $(C_1-C_3)$ -Alkylendioxy, CN,  $NO_2$ ,  $NR^8R^9$ ,  
10  $CO-NR^5R^6$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl,  $S(O)_n-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $S(O)_n$ -Aryl,  $S(O)_n-NR^5R^6$  und  $(C_1-C_7)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert sein kann, steht;

$R^4$  für Fluor, OH,  $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-O$ -Aryl, SH,  $-S-(C_1-C_{10})$ -  
15 Alkyl,  $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-S$ -Aryl,  $-P(O)(O-(C_1-C_5)-Alkyl)_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ , CN,  $NR^8R^9$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl oder Oxo steht;

$R^5$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder  
20 verschiedene Substituenten  $R^4$  und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl, Heterocyclyl,  $CO-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $CO$ -Aryl,  $CO$ -Heterocyclyl,  $SO_2-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $SO_2$ -Aryl oder  $SO_2$ -Heterocyclyl steht;

$R^6$  unabhängig von  $R^5$  eine der für  $R^5$  angegebenen Bedeutungen hat, oder  $R^5$  und  
25  $R^6$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich zu dem die Gruppen  $R^5$  und  $R^6$  tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,  
30  $(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $(C_1-C_3)$ -Hydroxyalkyl,  $-(C_1-C_3)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Aryl,  $CF_3$ , OH,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $-O$ -Aryl,  $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $(C_2-C_3)$ -Alkylendioxy,

$\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CO-O-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$ ,  $\text{Oxo}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$  und  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten

- 5  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  $\text{NR}^5$  als Ringglied enthalten kann;

10

$\text{R}^7$  für  $\text{OH}$ ,  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_7\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$  oder  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  steht, wobei in dem Substituenten  $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem

- 15 Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  $\text{NR}^5$  als Ringglied enthalten kann;

$\text{R}^8$  für Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{-C}_7\text{)-Alkyl}$ , das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $\text{OH}$ ,  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-}$

- 20  $\text{Alkyl}$  und  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$  substituiert sein kann, steht;

$\text{R}^9$  unabhängig von  $\text{R}^8$  eine der Bedeutungen von  $\text{R}^8$  hat oder für  $\text{CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$  steht;

- 25 Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ , Phenyl, Toly,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkyl-O-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_2\text{)-Alkylendioxy}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$ ,  $\text{NH-CHO}$ ,  $\text{-NH-CO-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CO-O-}$
- 30  $(\text{C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ , Heterocyclyl,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)}_n\text{-}$

Phenyl,  $S(O)_n$ -Tolyl,  $S(O)_2-NH_2$ ,  $S(O)_2-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl und  $S(O)_2-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ , substituiert sein können;

- 5 Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

- 10 Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,  $(C_1-C_5)$ -Alkyl, OH,  $-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ , CN,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $CO-N((C_1-C_3)-$   
15 Alkyl) $_2$ ,  $COOH$  und  $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl substituiert sein kann;

n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 2, 3 oder 4 steht;

20

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Medikaments zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase.

- 25 2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin  $A^1$  für Phenyl, Naphthyl oder bicyclisches Heteroaryl steht, wobei diese Reste unsubstituiert oder substituiert sein können.

- 30 3. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin  $A^2$  zusammen mit den



beiden die Gruppe  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-NH und die Gruppe CO-NH tragenden Atomen einen aromatischen Ring bildet.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der

5 Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin  $R^2$  für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl steht.

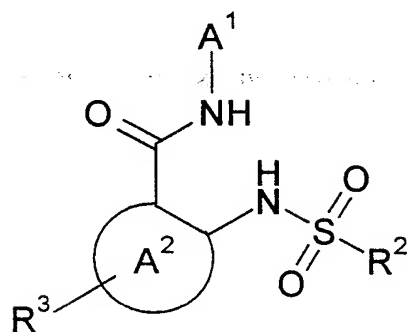
5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin  $A^2$

10 zusammen mit den beiden die Gruppe  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-NH und die Gruppe CO-NH tragenden Atomen einen unsubstituierten oder substituierten Benzolring bildet und  $R^2$  für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl steht.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der

15 Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, 20 chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes oder Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

7. Verbindungen der Formel II,



II

in der

A<sup>1</sup> für einen Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl und Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>1</sup> substituiert sein

5 können;

der Ring A<sup>2</sup>, der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> tragen, für einen Benzolring, einen Naphthalinring, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen Carbocyclus, einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, oder einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, steht;

15

R<sup>1</sup> für Halogen, Aryl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, -O-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, CO-Aryl und (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup> substituiert sein kann,

20 steht;

R<sup>2</sup> für Aryl, Heterocyclyl oder NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> steht;

R<sup>3</sup> für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe

25 Halogen, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl-R<sup>7</sup>, -O-Aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl-R<sup>7</sup>, -S-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylendioxy, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Heterocyclyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-Aryl, S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup> substituiert sein kann, steht;

30

$R^4$  für Fluor, OH,  $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-O$ -Aryl, SH,  $-S-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- $R^7$ ,  $-S$ -Aryl,  $-P(O)(O-(C_1-C_5)-Alkyl)_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ , CN,  $NR^8R^9$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl oder Oxo steht;

5

$R^5$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten  $R^4$  und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl, Heterocyclyl,  $CO-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $CO$ -Aryl,  $CO$ -Heterocyclyl,  $SO_2-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $SO_2$ -Aryl oder  $SO_2$ -Heterocyclyl steht;

10

$R^6$  unabhängig von  $R^5$  eine der für  $R^5$  angegebenen Bedeutungen hat, oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich zu dem die Gruppen  $R^5$  und  $R^6$  tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere

15 weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,  $(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $(C_1-C_3)$ -Hydroxyalkyl,  $-(C_1-C_3)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Aryl,  $CF_3$ , OH,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $-O$ -Aryl,  $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $(C_2-C_3)$ -Alkylendioxy,  $NR^8R^9$ , CN,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ ,  $COOH$ ,  $CO-O-(C_1-$   
 20  $C_5)$ -Alkyl,  $CHO$ ,  $CO-(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $S(O)_n-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $S(O)_n-NH_2$ ,  $S(O)_n-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $S(O)_n-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$ , Oxo,  $-(CH_2)_m-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl und  $-(CH_2)_m-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten  $-(CH_2)_m-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom  
 25 einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  $NR^5$  als Ringglied enthalten kann;

$R^7$  für OH,  $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  steht,  
 30 wobei in dem Substituenten  $N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden

Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  $\text{NR}^5$  als Ringglied enthalten kann;

- 5  $\text{R}^8$  für Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-Alkyl}$ , das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$  und  $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl})_2$  substituiert sein kann, steht, wobei in dem Substituenten  $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl})_2$  die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-
- 10 gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  $\text{NR}^5$  als Ringglied enthalten kann;

- $\text{R}^9$  unabhängig von  $\text{R}^8$  eine der Bedeutungen von  $\text{R}^8$  hat oder für  $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$
- 15 steht;

- Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$ , Phenyl, Toly,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{-Alkyl-O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{-Alkylendioxy}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{NH-CHO}$ ,  $-\text{NH-CO}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CO-O}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$ , Heterocyclyl,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{-Phenyl}$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{-Tolyl}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$  und  $\text{S}(\text{O})_2\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl})_2$ , substituiert sein können;
- 20

25

**Heteroaryl** für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

30

Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, COOH und CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 2, 3 oder 4 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

wobei Verbindungen der Formel Ii ausgeschlossen sind,

a) in der gleichzeitig A<sup>1</sup> für Phenyl steht, A<sup>2</sup> zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet und R<sup>1</sup> für Reste aus der Reihe Halogen, Phenyloxy, Naphthyloxy, 1,3-Benzthiazol-2-yloxy, Pyrimidin-4-yloxy und Pyrimidin-6-yloxy, die alle unsubstituiert oder substituiert sein können, steht;

b) oder in der A<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> für 2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl steht;

c) oder in der A<sup>1</sup> für 2-Hydroxy-phenyl, 2-Ethoxycarbonylmethoxy-phenyl, 2-Carboxy-phenyl, 2-Carboxyalkyl-phenyl oder 2-Carbamoyl-phenyl steht;

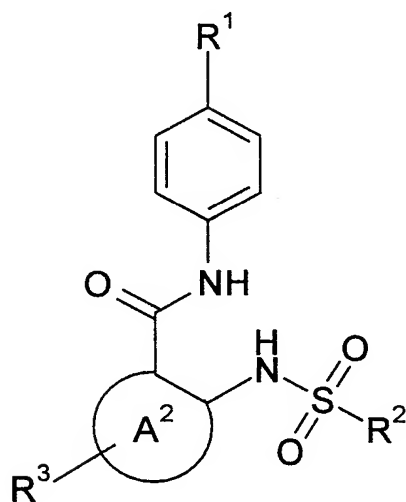
d) oder in der gleichzeitig der Ring R<sup>3</sup>-A<sup>2</sup> zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet, der in der 5-Position durch Nitro oder Brom oder Chlor substituiert ist oder in den Positionen 5

und 6 durch zwei Chloratome substituiert ist,  $R^2$  für 4-Chlorphenyl steht und  $A^1$  für 3-Trifluormethyl-phenyl steht;

e) oder in der der Ring  $R^3-A^2$  zusammen mit den die Gruppen CO-NH und  $R^2SO_2-NH$  tragenden Kohlenstoffatomen einen Indolring, an dem die Sulfonylaminogruppe in der 2-Position steht, einen 5-Aminopyrazolring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 3-Position steht, einen 4-Hydroxychinolinring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 2-Position steht, einen Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 2-Position steht, oder einen Cyclohexanring bildet;

f) oder in der gleichzeitig der Ring  $R^3-A^2$  zusammen mit den die Gruppen CO-NH und  $R^2SO_2-NH$  tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet,  $R^2$  für 4-Tolyl steht und  $A^1$  für 4-Pyridyl steht.

8. Verbindungen der Formel Ik,



Ik

in der

der Ring  $A^2$ , der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> tragen, für einen Benzolring oder einen Thiophenring steht;

R<sup>1</sup> für einen Substituenten aus der Reihe CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, CO-Aryl, CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -N(CO-Aryl)<sub>2</sub>,  
 -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>-Aryl, -N(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, und -N(SO<sub>2</sub>-Aryl)<sub>2</sub>,  
 worin alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup>  
 5 substituiert sein können, steht;

R<sup>2</sup> für Aryl, Heterocyclyl oder NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> steht;

R<sup>3</sup> für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  
 10 Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl-R<sup>7</sup>, -O-Aryl, SH,  
 -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl-R<sup>7</sup>, -S-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  
 CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Heterocyclyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-Aryl,  
 S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder  
 verschiedene Reste R<sup>4</sup> substituiert sein kann, steht;

15

R<sup>4</sup> für Fluor, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl-R<sup>7</sup>, -O-Aryl, SH, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-  
 Alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl-R<sup>7</sup>, -S-Aryl, -P(O)(O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, CN, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  
 CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl,  
 Heterocyclyl oder Oxo steht;

20

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder  
 verschiedene Substituenten R<sup>4</sup> und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl,  
 Heterocyclyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, CO-Aryl, CO-Heterocyclyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl,  
 SO<sub>2</sub>-Aryl oder SO<sub>2</sub>-Heterocyclyl steht;

25

R<sup>6</sup> unabhängig von R<sup>5</sup> eine der für R<sup>5</sup> angegebenen Bedeutungen hat, oder R<sup>5</sup> und  
 R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen  
 bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich  
 zu dem die Gruppen R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere  
 30 weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch  
 einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Hydroxyalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Aryl, CF<sub>3</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, -O-Aryl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylendioxy, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, Oxo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub> substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub> die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und  
 10 den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR<sup>5</sup> als Ringglied enthalten kann;

R<sup>7</sup> für OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub> steht, wobei in dem Substituenten N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub> die beiden Alkylgruppen durch eine  
 15 Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR<sup>5</sup> als Ringglied enthalten kann;

20 R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub> substituiert sein kann, steht, wobei in dem Substituenten N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub> die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-  
 25 gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR<sup>5</sup> als Ringglied enthalten kann;

R<sup>9</sup> unabhängig von R<sup>8</sup> eine der Bedeutungen von R<sup>8</sup> hat oder für CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl  
 30 steht;



- Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Phenyl, Toly, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH-CHO, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, COOH, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, S(O)<sub>n</sub>-Phenyl, S(O)<sub>n</sub>-Toly, S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl und S(O)<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, substituiert sein können;
- 5 Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;
- 15 Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, CN, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, COOH und CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;
- 20 n für 0, 1 oder 2 steht;
- 25 m für 2, 3 oder 4 steht;
- in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 30 9. Verbindungen der Formeln II oder I<sub>k</sub> gemäß Anspruch 7 oder 8 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

10. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formeln Ii oder Ik gemäß Anspruch 7 oder Anspruch 8 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien
- 5 Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.